

Fundada em 1989

Presidente

Antonio Carlos Lopes

Vice-Presidente

César Alfredo
Pusch Kubiak

Secretário

Mário da Costa
Cardoso Filho

1º Tesoureiro

Zied Rasslan

Diretores

Assuntos Internacionais

Flávio José Mombro Job

Proteção ao Paciente

Luiz José de Souza

Marketing e Publicidade

Maria de Fátima

Guimarães Couceiro

Sociedade Brasileira
de Clínica Médica

Rua Botucatu, 572 - Conj. 112

04023-061 - São Paulo, SP

Fone: (11)5572-4285

Fax: (11)5572-2968

E-mail: sbcm@sbcm.org.br

Indexada na
Base de Dados

LILACS

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

A RBCM não assume qualquer
responsabilidade pelas opini-
ões emitidas nos artigos

E-mail para o envio de artigos: revista@sbcm.org.br

Sumário

ARTIGOS ORIGINAIS

463

Furosemeda e risco de lesão renal aguda em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada

Furosemide and risk of acute renal injury in decompensated heart failure patients

Constança Margarida Sampaio Cruz, Mário de Seixas Rocha, Gyogyevara Sol Queiroz Andrade Patriota, Gabrielli Tigre Cunha, Carlos Antonio Guerreiro de Moura, Carlos Geraldo Guerreiro de Moura

469

Diabetes mellitus em pacientes coronariopatas: prevalência e fatores de risco cardiovascular associado

Diabetes mellitus in patients with coronary artery disease: prevalence and associated cardiovascular risk factors

Patrícia Amâncio dos Santos, Cláudia Porto Sabino Pinho

476

Avaliação imunofenotípica das subpopulações de linfócitos no infiltrado linfocitário tumoral em melanomas

Immunophenotypic evaluation of lymphocyte subpopulations in tumor-infiltrating lymphocytes of melanomas

Raul Anselmi Júnior, Juliana Jung, Victor Moreschi Neto, Kelly Susana Kunze Larsen, Lucas Gennaro, Fernanda El Ghoz Leme, Marina V. Azevedo, Lúcia de Noronha

482

Fibrilação atrial em pacientes crônicos em hemodiálise

Atrial fibrillation in chronic hemodialysis patients

Luís Alberto Batista Peres, Alcirley de Almeida Luiz, Mariana Costa Espiga, Camila Sartor Spivakovski

486

Perfil epidemiológico de toxoplasmose em gestantes

Epidemiological profile of toxoplasmosis in pregnant women

Leda das Neves Almeida Sandrin, Carolina Cipriani Ponzi, Giovana Binda, Adines Nardi

490

Opinion of hypertensive patients on treatment effectiveness and disease-associated risk factors

Opinião de pacientes hipertensos sobre efetividade do tratamento e fatores de risco associados à doença

Thiago Chaves Amorim, Adriano Souza Tavares, Thyago Duavy Ferrer Lima, Bruno Roberto Duarte Silva, Gilvan Barbosa da Cruz Araújo

495

Perfil epidemiológico dos marcadores sorológicos para vírus da hepatite B dos pacientes atendidos em um laboratório público

Epidemiological profile of serological markers for hepatitis B patients treated in a public laboratory

Patrícia Pollyana Nascimento, Sílvia Giselle Soares Pinto, Ione Cristina de Paiva Pereira, Maria Rosa Quaresma Bomfim, Marcos Augusto Grigolin Grisotto, Sílvio Gomes Monteiro, Patrícia de Maria Silva Figueiredo

499

Manuseio de emergências cardiológicas em hospitais gerais do estado do Paraná

Management of cardiologic emergencies in general hospitals in the state of Paraná

José Knopholtz, Emílton Lima Júnior, Ana Paula Fernandes Ribeiro, Gustavo André Boeing Boros, Juliane Clavijo, Leidi Daiana Teider, Milena Colombo Bruno, Caio César Diniz Disserol

503

Avaliação da qualidade de vida dos pacientes submetidos à hemodiálise

Assessment of quality of life in patients undergoing hemodialysis

Cristiane da Silva Marciano Grasselli, Érika de Cássia Lopes Chaves, Talita Prado Simão, Patrícia Borges Botelho, Roberta Ribeiro Silva

MEDICINA DE URGÊNCIA

508

Taquicardias supraventriculares na sala de emergência: uma revisão para o clínico

Supraventricular tachycardia in emergency room: a review for the clinician
Fernando Sabia Tallo, Roberto de Moraes Junior Leticia Sandre Vendrame, Renato Delascio Lopes, Antonio Carlos Lopes

ARTIGOS DE REVISÃO

513

Síndrome metabólica e câncer de mama: revisão sistemática

Metabolic syndrome and breast cancer: systematic review

Fernanda Seligmann Feitosa, Carlos Vicente Serrano Junior, Renan Lyuji Takemura, Humberto Graner Moreira, Auro Del Giglio

521

Procalcitonina no diagnóstico de doenças infecciosas

Procalcitonin for diagnosis of infectious diseases

Charles Martins de Castro, Rosemeri Maurici da Silva

529

Policondrite recidivante

Relapsing polychondritis

Vanessa Fernandes de Brito, Ellen Maria Sampaio Xerfan, Otávio Augusto Gomes Paz, Cezar Augusto Muniz Caldas

535

O vírus Epstein-Barr e a mononucleose infecciosa

Epstein-Barr virus and infectious mononucleosis

Juliana Linhares de Oliveira, Rafaela Teixeira Freitas, Leonardo Javier Arcuri, Andréia Patrícia Gomes, Rodrigo Roger Vitorino, Denise Cristina Rodrigues, Sérgio Oliveira de Paula, Luiz Alberto Santana, Rodrigo Siqueira-Batista

RELATOS DE CASOS

544

Tuberculose peritoneal: um diagnóstico diferencial no abdômen agudo. Relato de caso

Peritoneal tuberculosis: a differential diagnosis in acute abdomen. Case report

Bruno Rocha Wanderley, Gustavo Ávila Maquiné, George Nobre Vieira, Fernando Sabiá Tallo, Renato Delascio Lopes, Antonio Carlos Lopes

547

Echocardiographic diagnosis of acute aortic dissection in the emergency room. Case report

Diagnóstico ecocardiográfico da dissecação aórtica aguda na sala de emergência. Relato de caso

Mauro de Deus Passos, Luciano Moreira Alves, Gustavo Carvalho

550

As diversas apresentações da sífilis secundária. Relato de casos

The diverse presentation of secondary syphilis. Case reports

Felipe Ladeira de Oliveira, Luisa Kelmer Cortés de Barros Silveira, José Augusto da Costa Nery

554

Mutação do fator V de Leiden em paciente com síndrome de Down. Relato de caso

Mutation in factor V Leiden in patients with Down syndrome. Case report

Rafaela Ludwig Lehmkuhl, Lucas Hummelgen Leitits, Thais Porto, Felipe Gesser Cardoso, Maria Claudia Lobe

CARTA AO EDITOR

557

Potenciais interações medicamentosas identificadas em prescrições a pacientes hipertensos

Potential drug interactions identified in prescriptions to hypertensive patients

Ítalo Martins de Oliveira

557

RÉPLICA

ERRATA

559

Descrição epidemiológica dos casos de leptospirose em hospital terciário de Rio Branco

Epidemiological description of leptospirosis cases in tertiary hospital of Rio Branco

Marcelus Antônio Motta Prado Negreiros

560

AGRADECIMENTOS

Furosemida e risco de lesão renal aguda em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada*

Furosemide and risk of acute renal injury in decompensated heart failure patients

Constança Margarida Sampaio Cruz^{1,2}, Mário de Seixas Rocha², Gyoguevara Sol Queiroz Andrade Patriota³, Gabrielli Tigre Cunha³, Carlos Antonio Guerreiro de Moura⁴, Carlos Geraldo Guerreiro de Moura^{3,5}

*Recebido do Hospital Santo Antonio, Obras Assistenciais Irmã Dulce, Salvador, BA.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Diuréticos têm sido importantes no tratamento da insuficiência cardíaca (IC). Os objetivos deste estudo foram estimar a incidência e os fatores preditores de lesão renal aguda (LRA) em portadores de IC descompensada tratados com diuréticos.

MÉTODO: Estudo prospectivo com 66 portadores de IC descompensada em uso de diuréticos seguidos por um período de 30 dias. LRA foi definida como elevação da creatinina sérica 50% superior à creatinina da admissão.

RESULTADOS: A incidência de LRA foi de 39,4%. Preditores de desenvolvimento de LRA encontrados foram: diagnóstico de IC classe funcional IV, OR = 3,15; IC a 95%: 1,12 - 8,82; dose de furosemida por via venosa, OR = 1,07; IC a 95%: 1,02 - 1,12 e a interação classe funcional IV e dose de furosemida venosa, OR = 1,03; IC a 95%: 1,01 - 1,04. O preditor independente de LRA foi dose de furosemida venosa (OR = 1,09; IC a 95%: 1,01 - 1,17). Dose de furosemida venosa total se correlacionou com a creatinina máxima do internamento ($\rho = 0,69$; $p < 0,01$). O tempo de uso de furosemida venosa apresentou correlação com a creatinina máxima da internação ($\rho = 0,73$; $p < 0,01$).

CONCLUSÃO: A incidência de LRA encontrada foi de 39,4%. Pertencer à classe IV de IC e dose de furosemida venosa associou-se a LRA. Dose de furosemida venosa foi preditora independen-

te para desenvolvimento de LRA, com forte correlação com a creatinina máxima durante a internação, bem como o seu tempo de uso em dias.

Descritores: Diuréticos, Inibidor da enzima conversora da angiotensina, Insuficiência cardíaca, Lesão renal aguda.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Diuretics have been important in the treatment of heart failure (HF). The aims of this study are to estimate the incidence and predictors of acute kidney injury (AKI) in patients with decompensated heart failure treated with diuretics.

METHOD: A prospective study of 66 patients with decompensated HF on diuretic therapy followed by a period of 30 days. AKI has been defined as an increase in serum creatinine over 50% compared to the basal serum creatinine.

RESULTS: The incidence of AKI was 39.4%. Predictors of AKI were: diagnosis of HF class IV, OR = 3.15, 95% CI: 1.12 to 8.82, dose of intravenous furosemide, OR = 1.07, CI 95%: 1.02 to 1.12 and interaction HF class IV/ dose of intravenous furosemide, OR = 1.03, 95% CI: 1.01 to 1.04. Dose of intravenous furosemide was the only independent predictor of AKI in multivariate analysis (OR = 1.09, 95% CI: 1.01 - 1.17). Total intravenous dose of furosemide had correlated with maximum creatinine during follow-up ($\rho = 0.69$, $p < 0.01$). The time of use of intravenous furosemide had correlated with the maximum serum creatinine during hospitalization ($\rho = 0.73$, $p < 0.01$).

CONCLUSION: The incidence of AKI was 39.4%. Class IV HF and dose of intravenous furosemide were associated with AKI. Dose of intravenous furosemide was independent predictor for AKI. Total dose of furosemide and time counted in days of furosemide use had a strong correlation with maximum serum creatinine during hospitalization.

Keywords: Acute kidney injury, Angiotensin-converting enzyme inhibitors, Diuretics, Heart failure.

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) têm sido fármacos muito importantes no tratamento da insuficiência cardíaca (IC). Também os inibidores dos receptores da aldosterona também têm sido utilizados para o tratamento da síndrome, muitas vezes de

1. Coordenação de Pesquisa Multidisciplinar, Hospital Santo Antônio, Obras Sociais Irmã Dulce. Salvador, BA, Brasil

2. Corpo Permanente da Pós-Graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Salvador, BA, Brasil

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

4. Programa de Residência em Clínica Médica do Hospital Santo Antônio, Obras Sociais Irmã Dulce. Salvador, BA, Brasil

5. Coordenação do Programa de Residência em Clínica Médica do Hospital Santo Antônio, Obras Sociais Irmã Dulce. Salvador, BA, Brasil

Apresentado em 22 de maio de 2012

Aceito para publicação em 10 de setembro de 2012

Endereço para correspondência:

Dra. Constança M. S. Cruz

Rua Plínio Moscoso, 486/502 – Edifício Ilha de Maré – Jardim Apipema

40155-810 Salvador, BA.

E-mail: constancacruz@yahoo.com.br

maneira associada aos IECA. Dois ensaios clínicos randomizados, RALES¹ (*The Randomized Aldactone Evaluation Study*) e CONSENSUS² (*The Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study*), demonstraram diminuição importante na morbimortalidade da IC quando tratada com IECA e inibidores da aldosterona.

Apesar do estudo RALES ter demonstrado baixa taxa de hiperpotassemia (2%) em portadores de IC que faziam uso associado de IECA e espironolactona, posteriormente foram relatadas taxas bem mais altas relacionadas ao uso combinado destes fármacos para tratamento da IC. O mais importante fator preditor de hiperpotassemia nestes estudos³⁻¹⁰ foi a ocorrência simultânea de lesão renal aguda (LRA) durante o uso associado de IECA e furosemida para tratamento de IC descompensada. Por esta razão decidiu-se estudar de maneira prospectiva a incidência e os fatores preditores do desenvolvimento de LRA em portadores de IC descompensada tratados com IECA associado à furosemida.

MÉTODO

Para determinar a incidência de LRA em portadores de IC em uso de IECA associado a diuréticos foi conduzido um estudo do tipo observacional de *coorte* prospectivo, onde portadores de IC descompensada foram observados por 30 dias.

Foram incluídos 77 pacientes portadores de IC classe funcional III e IV, de acordo com a classificação da *New York Heart Association* (NYHA) internados consecutivamente nas enfermarias de Clínica Médica do Hospital Santo Antonio, no período de 15 de junho a 15 de dezembro de 2010 tratados com IECA (especificamente captopril) e diuréticos (furosemida e espironolactona). Um total de 11 pacientes foi excluído: quatro por terem seus dados incompletos, três por estarem usando concomitantemente aminoglicosídeos, três por terem feito uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINES) e um por não consentir participar do estudo. Permaneceram 66 pacientes para análise final.

Os pacientes foram acompanhados por um período de 30 dias após a data da internação, até o desenvolvimento de LRA, alta, óbito, ou término do período estipulado para observação. Dosagens séricas de creatinina foram feitas por meio do método de Jaffe modificado¹¹, pelo menos três vezes por semana. Caso houvesse elevação da creatinina, uma amostra de sangue independente era colhida para confirmação do resultado.

O desfecho principal ou variável dependente foi o desenvolvimento de LRA definida como elevação da creatinina sérica 50% superior ao valor da creatinina admissional, segundo critérios do RIFLE, categoria "risk"¹².

As variáveis independentes foram: creatinina na admissão e na evolução (3 vezes/semana), idade, gênero, etnia, pressão arterial média (PAM) da admissão e no momento da creatinina máxima durante a internação, etiologia da IC, classe funcional da IC, presença ou não de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), presença ou não de hipertensão arterial sistêmica, dose de IECA, tempo de uso de IECA, uso e dose de espironolactona, dose de furosemida por via venosa, tempo de uso de furosemida venosa, uso e dose de outros fármacos para tratar IC, óbito e causa do óbito, quando apropriado.

Foi utilizado o *software* SPSS versão 17.0 para análise dos dados. Estatística descritiva foi utilizada para estimar a incidência de LRA nestes pacientes.

O teste de Qui-quadrado foi utilizado para comparar proporções, o teste de Mann Whitney foi utilizado para comparar medianas entre os grupos LRA e não LRA enquanto o teste *t* de Student foi utilizado para comparar médias daquelas variáveis com distribuição gaussiana.

Correlação de Spearman foi utilizada para avaliar a associação entre creatinina máxima da internação *versus* dose total de furosemida venosa e tempo de uso de furosemida.

Análise de regressão logística multivariada foi realizada a fim de eliminar possíveis fatores de confusão e estabelecer preditores independentes de LRA.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Santo Antonio parecer de nº 20.007/2012. Todos os participantes do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, tendo sido preservado seu anonimato.

RESULTADOS

As características clínicas, laboratoriais e demográficas dos pacientes estudados encontram-se expostas na tabela 1. As médias de idade foram de 60,69 anos para o grupo com LRA e 56,73 anos para o grupo sem LRA ($p = 0,27$). 65,38% dos pacientes que desenvolveram LRA eram do gênero masculino, *versus* 42,5% no grupo que não desenvolveu LRA ($p = 0,07$). Foi observado 69,23% de afrodescendentes no grupo com LRA *versus* 82,5% no grupo sem LRA ($p = 0,21$).

A média da PAM na admissão encontrada no grupo com LRA foi de $102,2 \pm 11,42$, já no grupo sem LRA a média encontrada foi de $103,4 \pm 11,4$ ($p = 0,66$). As médias da PAM verificadas na ocasião da creatinina máxima foram de $94,38 \pm 0,64$ no grupo com LRA e $94,67 \pm 1,65$ no grupo sem LRA ($p = 0,4$).

Observou-se que a hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi uma comorbidade frequente tanto no grupo LRA (30,77%), quanto no grupo sem LRA (42,5%), com $p = 0,34$. DM2 foi frequente tanto no grupo LRA (30,77%) como também no grupo sem LRA (32,5%), com $p = 0,88$. A mediana da dose de IECA no grupo com LRA foi de 50 mg/dia *versus* 62,5 mg/dia no grupo sem LRA ($p = 0,35$). A mediana da dose de furosemida venosa no grupo com LRA foi de 60 mg/dia, *versus* 40 mg/dia no grupo sem LRA ($p < 0,01$). Quanto à dose de espironolactona, as medianas foram de 25 mg/dia nos dois grupos ($p = 0,17$).

A incidência de LRA foi de 39,4% em 30 dias de observação. Tais pacientes tiveram que suspender temporariamente o captopril e/ou a furosemida devido à elevação importante de creatinina sérica, e eventualmente necessitaram ser hidratados por via venosa. Os preditores de desenvolvimento de LRA encontrados por meio de regressão logística univariada foram: diagnóstico de insuficiência cardíaca congestiva classe funcional IV, segundo os critérios da NYHA (OR = 3,15; IC a 95%: 1,12 - 8,82), dose média diária de furosemida venosa (OR = 1,07; IC a 95%: 1,02 - 1,12) e a interação classe funcional IV e dose total de furosemida venosa (OR = 1,03; IC a 95%: 1,01 - 1,04). O preditor independente de desenvolvimento de LRA identificado através de análise de regressão

logística multivariada foi a dose mediana total de furosemida (OR = 1,09; IC a 95%: 1,01 – 1,17).

Dose total de furosemida venosa se correlacionou positivamente com a creatinina máxima da internação (Correlação de Spearman, com rho = 0,69; p < 0,01), como demonstrado no gráfico

co 1. Tempo de uso de furosemida venosa também apresentou correlação diretamente proporcional com a creatinina máxima da internação (Correlação de Spearman, rho = 0,73; p < 0,01), representado no gráfico 2.

No período de acompanhamento foram observados três óbitos,

Tabela 1 – Características clínico-demográficas de portadores de insuficiência cardíaca congestiva descompensada tratada com inibidor da enzima de conversão da angiotensina e diuréticos na admissão de acordo com desenvolvimento ou não de lesão renal aguda (n = 66).

Variáveis #	Grupo com LRA n = 26	Grupo sem LRA n = 40	Valor de p *
Sexo			
Masculino	65,38% (n=17)	42,5% (n=17)	p=0,07
Feminino	34,61% (n=9)	57,5% (n=23)	
Idade	60,69 ± 10,71	56,73 ± 16,27	p=0,27
Etnia			
Afrodescendentes	69,23% (n=18)	82,5% (n=33)	p=0,21
Não Afrodescendentes	30,77% (n=8)	42,5% (n=7)	
PAM na admissão	102,2 ± 11,42	103,4 ± 11,4	p=0,66
PAM na creatinina máxima	94,38 ± 0,64	94,67 ± 1,65	p = 0,4
Diabetes			
Diabético	30,77% (n=8)	32,5% (n=18)	p=0,88
Não diabético	69,23% (n=18)	67,5% (n=27)	
Etiologia da ICC			
Chagásica	53,84% (n=14)	47,5% (n=19)	p=0,22
Isquêmica	11,54% (n=3)	25% (n=10)	
Hipertensiva	15,38% (n=4)	7,5% (n=3)	
Valvopatia	0%(n=0)	10% (n=4)	
Outras	19,24% (n=5)	10% (n=4)	
Classe Funcional			
III	34,62% (n=9)	62,5% (n=25)	p=0,03
IV	65,38% (n=17)	37,5% (n=15)	
Creatinina na admissão (mg/dL)	0,97 ± 0,10	0,98 ± 0,12	p=0,82
Dose de IECA (mg/dia)	50 (25-75)	62,5 (40,62-75)	p=0,35
Dose de furosemida venosa (mg/dia)	60 (40-60)	40 (40-60)	p<0,01
Dose de espironolactona (mg/dia)	25 (25-25)	25 (25-25)	p=0,17
Dose de digoxina (mg/dia)	0,25 (0,25-0,25)	0,25(0,25-0,25)	p=0,4

PAM = pressão arterial média; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; IECA = inibidor da enzima conversora da angiotensina. #Variáveis qualitativas apresentadas como percentagens válidas (número absoluto) e as quantitativas em médias ± desvio-padrão. *Teste de Qui-quadrado foi utilizado para comparar proporções; teste t de Student para comparar médias.

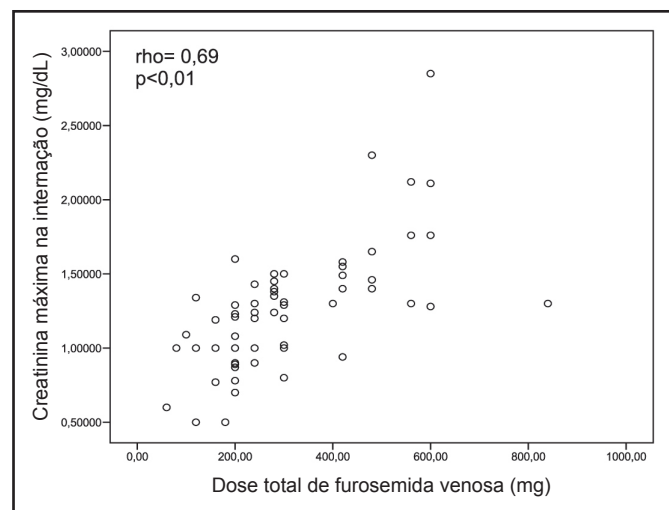


Gráfico 1 – Correlação de Spearman entre a dose total de furosemida venosa utilizada e a creatinina máxima da internação.

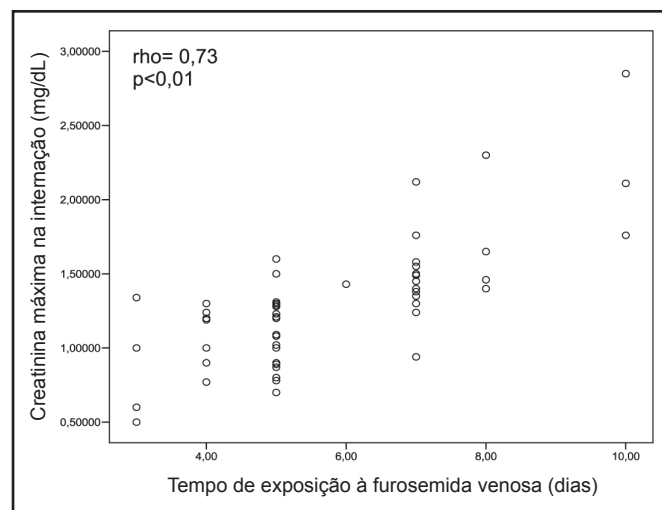


Gráfico 2 – Correlação de Spearman entre o tempo de uso de furosemida venosa e a creatinina máxima da internação.

sendo dois por choque séptico e um por choque cardiogênico. Apenas um desses pacientes desenvolveu LRA.

Os 26 casos de LRA encontram-se descritos na tabela 2 com respectivas doses e tempo de uso de furosemida venosa e IECA, bem como classe funcional e etiologia da IC, PAM na admissão e no momento da creatinina máxima durante a internação, creatinina sérica da admissão, após uso de IECA/furosemida e após a suspensão de um ou dos dois fármacos.

DISCUSSÃO

A incidência de LRA em portadores de IC classe funcional III e IV, segundo os critérios da NYHA, submetidos a tratamento com IECA e furosemida foram de 39,4%. Esse resultado está de acordo com diversos estudos publicados, especialmente quando adotado o mesmo critério de definição que o presente estudo: elevação de creatinina sérica em mais de 50% em relação à creatinina da admissão⁸⁻¹⁰.

Tabela 2 – Características clínicas e laboratoriais dos 26 pacientes (P) que desenvolveram lesão renal aguda após a introdução de inibidor de conversão da angiotensina e furosemida para tratamento de insuficiência cardíaca descompensada.

P	Etiologia da IC	Classe funcional IV	PAM da admissão †	‡ PAM na creatinina máxima	Dose de IECA* mg/dia	Dose de furosemida venosa* mg/dia	Dias de uso de furosemida venosa	Dias de uso de IECA	Creat #	Creat §	Creat †
1	Hipertensiva	Sim	94	95	25	40	5	15	1,01	1,6	1,18
2	Doença de Chagas	Não	95	93	25	40	3	30	0,61	1,3	1,10
3	Isquêmica	Não	110	94	50	120	7	7	1,0	2,12	1,12
4	Hipertensiva	Sim	118	94	75	60	5	5	0,8	1,58	1,14
5	Doença de Chagas	Não	96	94	100	60	4	4	0,92	1,5	1,11
6	Doença de Chagas	Sim	118	95	100	80	7	7	0,72	1,3	1,22
7	Miocardíopatia Dilatada alcoólica	Sim	95	94	75	80	7	7	0,8	1,4	1,20
8	Isquêmica	Sim	95	95	100	60	8	8	0,75	1,4	1,18
9	Miocardíopatia Dilatada idiopática	Não	97	95	100	40	7	7	0,62	1,3	1,14
10	Doença de Chagas	Sim	117	93	12,5	120	5	30	0,81	1,4	1,10
11	Hipertensiva	Sim	97	94	25	60	7	7	1,0	1,76	1,12
12	Hipertensiva	Não	95	95	75	60	7	7	0,8	1,49	1,21
13	Doença de Chagas	Sim	94	95	25	40	7	12	0,81	2,3	1,18
14	Doença de Chagas	Não	95	95	75	80	7	12	1,11	2,85	1,14
15	Doença de Chagas	Sim	94	95	25	60	8	30	0,82	1,76	1,18
16	Doença de Chagas	Sim	95	94	50	60	7	7	1,15	2,44	1,22
17	Doença de Chagas	Sim	124	95	12,5	40	7	30	1,0	1,51	1,04
18	Isquêmica	Não	122	94	100	60	8	8	1,05	2,42	1,18
19	Miocardíopatia dilatada alcoólica	Sim	94	95	75	80	7	7	1,0	1,9	1,24
20	Doença de Chagas	Sim	94	95	50	60	7	7	1,01	2,03	1,18
21	Doença de Chagas	Não	95	94	25	40	7	30	0,43	1,21	1,17
22	Doença de Chagas	Sim	95	94	50	60	8	8	1,11	2,55	1,25
23	Doença de Chagas	Não	93	95	25	40	7	30	1,02	1,75	1,18
24	Doença de Chagas	Sim	119	94	38	60	10	10	0,46	1,33	1,42
25	Miocardíopatia dilatada idiopática	Sim	95	94	50	60	10	10	0,43	1,26	1,24
26	Miocardíopatia dilatada idiopática	Sim	121	94	75	60	10	10	1,04	2,00	1,24

‡ PAM- Pressão arterial média em mmHg; *Dose de captopril e furosemida venosa ao desenvolvimento de LRA; # Creatinina na admissão; § Creatinina máxima em uso de furosemida venosa na internação; † Creatinina após suspensão de furosemida venosa e/ou IECA.

Tabela 3 – Fatores preditores de desenvolvimento de Lesão Renal Aguda (LRA) em portadores de insuficiência cardíaca congestiva descompensada, tratados com inibidor da enzima conversora da angiotensina e furosemida (N = 66).

Variáveis	Odds ratio	IC a 95%	Odds ratio Ajustado	IC a 95%
Pertencer a classe funcional IV	3,15	1,12 a 8,82	0,96	0,88 a 1,05
Gênero masculino	2,56	0,92 a 7,10	2,36	0,68 a 0,16
Dose total de furosemida venosa	1,07	1,02 a 1,12	1,09	1,01 a 1,17
Classe funcional IV e dose total de furosemida venosa #	1,03	1,01 a 1,04	0,96	0,88 a 1,05

Interação entre classe funcional IV e dose total de furosemida.

Doses medianas totais mais elevadas de furosemida venosa foram observadas no grupo que desenvolveu LRA, ao passo que doses de captopril não diferiram entre os dois grupos. A idade entre os grupos com e sem LRA foi semelhante, porém as médias de idade encontradas neste estudo são inferiores às descritas em estudos americanos e europeus^{2,12}. Isto se deve provavelmente ao fato de que no atual estudo a principal causa de IC foi miocardiopatia chagásica crônica, que habitualmente acomete uma parcela mais jovem da população. Uma maior percentagem de portadores de IC classe funcional IV desenvolveu LRA quando comparados àqueles portadores de IC classe funcional III (Tabela 1).

Os preditores de desenvolvimento de LRA em portadores de IC tratados com IECA já descritos na literatura são: idade avançada; diagnóstico de IC classe funcional IV, segundo os critérios do NYHA; baixa fração de ejeção de ventrículo esquerdo; insuficiência renal crônica prévia, excesso de diuréticos e hipotensão^{2,5}. A dose mediana total de furosemida permaneceu como única variável preditora independente para desenvolvimento de LRA na análise de regressão logística multivariada, como observado na tabela 3. Corroborando tal achado, a dose total de furosemida venosa teve substancial correlação com a creatinina máxima da internação e esta apresentou forte correlação com o tempo, em dias, de uso de furosemida por via venosa.

O tônus vascular intrarrenal depende do equilíbrio entre os sistemas vasoconstritores (retentores de sal): eixo simpático, sistema renina-angiotensina-aldosterona, vasopressina; e sistemas vasodilatadores (excretadores de sal): prostaglandinas vasodilatadoras, peptídeo natriurético atrial, cininas e óxido nítrico. Reduções do volume sanguíneo efetivo da artéria renal, como a que ocorre na descompensação da IC, levam à estimulação simpática e produção de angiotensina II, com vasoconstrição preferencial no córtex renal, resultando em redistribuição do fluxo sanguíneo renal em favor da medula vulnerável^{13,14}.

Algumas explicações podem ser levantadas para a presença do efeito deletério da furosemida na função renal de pacientes com IC descompensada: a) redução na pré-carga com consequente vasoconstrição renal, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático (esta redução na pré-carga ocorre não só pelo débito urinário aumentado, mas também por venodilatação mediada por prostaglandinas induzidas pela furosemida)^{15,16}; b) Dobrowolski e col.¹⁶ demonstraram diminuição acentuada no fluxo sanguíneo medular renal, comparativamente ao fluxo sanguíneo cortical, após a administração de furosemida. O efeito diferencial da furosemida sobre o fluxo sanguíneo intrarrenal, privilegiando a área cortical em detrimento da medular, pode aumentar o risco de isquemia intramedular, favorecendo o desenvolvimento de necrose tubular aguda (NTA)¹⁷.

Finalmente, muitos estudos apontam para um pior prognóstico de indivíduos portadores de IC que desenvolvem concomitantemente insuficiência renal, de maneira que esforços devem ser empreendidos para se evitar qualquer lesão renal adicional durante a compensação clínica desses pacientes¹⁸.

O pequeno “n” amostral não permite um poder estatístico, o que constitui em limitação do estudo, uma vez que associações verdadeiras podem não ter sido demonstradas. Outra limitação do estudo é a de não ter sido possível a realização de ecocardiogra-

grama em grande parte dos pacientes, impossibilitando o conhecimento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo desses indivíduos.

As mais recentes recomendações do *Heart Failure Society of America*¹⁹ indicam diuréticos de alça apenas em “doses necessárias” para produzir taxa de diurese suficiente a fim de atingir ótimo *status* de volume”. Nota-se que esses “*guidelines*” têm alto nível de recomendação, mas baixo nível de evidência (nível C, baseado apenas em opiniões de *experts*). Por outro lado, as atuais diretrizes do *American College of Cardiology* e *American Heart Association* não fazem referência ao tratamento da IC descompensada agudamente. A determinação da dose de diurético de alça que melhor equilibra a relação entre segurança e eficácia no tratamento da IC descompensada agudamente ainda não está definida²⁰.

Novos ensaios clínicos randomizados são necessários para investigar melhor a relação entre a dose e o tempo de uso de furosemida venosa nesses pacientes, visando reduzir a ocorrência de LRA e consequentemente diminuindo as taxas de morbimortalidade relacionados à mesma.

CONCLUSÃO

1. A incidência de LRA em portadores de IC descompensada submetidos a tratamento com captopril e furosemida foi de 39,4%.
2. Pertencer à classe funcional IV de IC (segundo os critérios do NYHA) e dose total utilizada de furosemida venosa associou-se a LRA.
3. Dose total de furosemida venosa foi a única preditora independente para desenvolvimento de LRA.
4. Dose total de furosemida venosa apresentou uma correlação diretamente proporcional à creatinina máxima durante a internação.
5. Tempo de uso de furosemida venosa apresentou, também, correlação diretamente proporcional à creatinina máxima da internação.

REFERÊNCIAS

1. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The Effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldacton Evaluation Study Investigators). *N Engl J Med*. 1999;341(10):709-17.
2. Ljungman S, Kjekshus J, Swedberg K. Renal function in severe congestive heart failure during treatment with enalapril (The Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study [CONSENSUS] Trial). *Am J Cardiol*. 1992;70(4):479-87.
3. Bridoux F, Hazzan M, Pallot JL, et al. Acute renal failure after the use of angiotensin-converting-enzyme inhibitors in patients without renal artery stenosis. *Nephrol Dial Transplant*. 1992;7(2):100-4.
4. Ahmed A. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with heart failure and renal insufficiency: how concerned should we be by the rise in serum creatinine? *J Am Ger Soc*. 2002;50(7):1297-300.
5. Schoolwerth AC, Sica DA, Ballerman BJ, et al. Renal considerations in angiotensin converting enzyme inhibitor therapy. *Circulation*. 2001;104(16):1985-91.
6. Shlipack MG. Pharmacotherapy for heart failure in patients with renal insufficiency. *Ann Inter Med*. 2003;138(11):917-24.
7. Sica DA, Gehr TW, Yancy C. Hyperkalemia, congestive heart failure, and aldosterone receptor antagonism. *Congest Heart Fail*. 2003;9(4):224-9.

8. Svensson M, Gustafsson F, Galatius S, et al. Hyperkalaemia and impaired renal function in patients taking spironolactone for congestive heart failure: retrospective study. *BMJ*. 2003;327(7424):1141-2.
9. Bozkurt B, Agoston I, Knowlton AA. Complications of inappropriate use of spironolactone in heart failure: when an old medicine spirals out of New Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(2):211-4.
10. Cruz CS, Cruz AA, Marcilio de Souza CA. Hyperkalemia in congestive heart failure patients using ACE inhibitors and spironolactone. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(9):1814-9.
11. Helger R, Rindfrey H, Hilgenfeldt J. Direct estimation of creatinine in serum and urine without deproteinization using modified Jaffe method. *Z Klin Chem Klin Biochem*. 1974;12(7):344-9.
12. Bellomo R, Ronco C. The ADQI workgroup et al. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8(4):R204-R212.
13. Silke B. Haemodynamic impact of diuretic therapy in chronic heart failure. *Cardiology*. 1994;84S(2):115-23.
14. Pickkers P, Dormans TP, Russel FG, et al. Direct vascular effects of furosemide in humans. *Circulation*. 1997;96(6):1847-52.
15. Dobrowolski L, Badzyska B, Sadowski J. Differential effect of furosemide on renal medullary and cortical blood flow in the anesthetized rat. *Exp Physiol*. 2000;85(6):783-9.
16. Dobrowolski L, Badzyska B, Grzelec-Mojzesowicz M, et al. Renal vascular effects of furosemide in the rat: influence of salt loading and the role of angiotensin II. *Exp Physiol*. 2001;86(5):611-6.
17. Castrop H, Vitzthum H, Schumacher K, et al. Low tonicity mediates a down regulation of cyclooxygenase-1 expression by furosemide in the rat renal papilla. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(5):1136-44.
18. Forman DE, Butler J, Wang Y, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(1):61-7.
19. Adams KF, Lindenfeld J, Arnold JM, et al. HFSA 2006. Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail*. 2006;12:1-119.
20. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult—Summary Article: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2005;112:1825-52.

Diabetes *mellitus* em pacientes coronariopatas: prevalência e fatores de risco cardiovascular associado*

Diabetes mellitus in patients with coronary artery disease: prevalence and associated cardiovascular risk factors

Patrícia Amâncio dos Santos¹, Cláudia Porto Sabino Pinho²

*Recebido do Pronto-Socorro Cardiológico Universitário de Pernambuco (PROCAPE). Recife, PE.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A prevalência mundial do diabetes *mellitus* (DM) tipo 2 vem crescendo dramaticamente nos últimos anos e sua associação com as doenças cardiovasculares está bem estabelecida na literatura. A presença de outros fatores de risco em pacientes diabéticos representaria um efeito multiplicador nos desfechos cardiovasculares adversos. O objetivo deste estudo foi, em pacientes coronariopatas, estimar a prevalência do DM e avaliar os fatores de risco cardiovascular associados.

MÉTODO: Estudo transversal envolvendo 323 pacientes com idade ≥ 30 anos, internados em hospital de referência em Cardiologia no período de maio a setembro de 2010. Foram estudadas as variáveis clínicas (hipertensão arterial), sócio-demográficas (idade, sexo, escolaridade e renda), estilo de vida (tabagismo, atividade física e seguimento de dieta) e antropométricas. As análises estatísticas foram realizadas no *software* SPSS, versão 12.0, considerando-se significância estatística quando $p < 0,05$.

RESULTADOS: A prevalência de DM foi 33,1% (IC_{95%}: 28,0-38,6), sendo maior entre as mulheres (42,6% *versus* 26,8%; $p = 0,005$). O excesso de peso foi verificado em 76,6% dos diabéticos, e 76,6%, 88,8% e 88,8% apresentaram circunferência da cintura (CC), razão cintura quadril (RCQ) e razão cintura estatura (RCE) elevadas, respectivamente. Entre os fatores de risco que se associaram ao DM destacam-se: sexo feminino (RP: 1,6; IC_{95%}: 1,1-1,5), idade ≥ 60 anos (RP: 1,6; IC_{95%}: 1,1-2,2), hipertensão arterial (RP: 2,6; IC_{95%}: 1,2-5,5), EP (RP: 1,4; IC_{95%}: 1,0-

2,0), CC elevada (RP :1,9; IC_{95%}: 1,3-2,7) e RCE elevada (RP :1,8; IC_{95%}: 1,1-3,1).

CONCLUSÃO: Os resultados evidenciaram elevada prevalência de DM e que múltiplos fatores de risco cardiovascular foram associados à doença.

Descritores: Diabetes *mellitus*, Doença coronariana, Fatores de risco, Obesidade.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The worldwide prevalence of type 2 diabetes mellitus (DM) has increased dramatically in recent years and its association with cardiovascular disease is well established in the literature. The presence of other risk factors in diabetic patients would represent a multiplier effect on adverse cardiovascular outcomes. The aim of this study was to estimate the prevalence of DM in patients with coronary artery disease and evaluate the associated cardiovascular risk factors.

METHOD: Cross-sectional study involving 323 hospitalized patients aged ≥ 30 years admitted to cardiology reference hospitals from May to September 2010. Clinical (hypertension), socio-demographic (age, sex, education and income), anthropometric and lifestyle (smoking, physical activity and diet) variables were studied. Statistical analyses were performed with SPSS software, version 12.0, considering statistical significance at $p < 0.05$.

RESULTS: The prevalence of DM was 33.1% (95% CI: 28.0-38.6), being higher among women (42.6% vs 26.8%; $p = 0.005$). Overweight (OW) was observed in 76.6% of diabetics and 76.6%, 88.8% and 88.8% had high waist circumference (WC), waist to hip ratio (WHR) and waist to height ratio (WHR), respectively. Risk factors that were associated with DM include: female gender (PR: 1.6, 95% CI: 1.1-1.5), age ≥ 60 years (PR: 1.6, 95% CI: 1.1 to 2.2), hypertension (PR: 2.6, 95% CI: 1.2-5.5), OW (PR: 1.4, 95% CI: 1.0-2.0), high WC (PR: 1.9, 95% CI: 1.3-2.7) and high WHR (PR: 1.8, 95% CI: 1.1-3.1).

CONCLUSION: The results showed a high prevalence of DM, and multiple cardiovascular risk factors were associated with the disease.

Keywords: Diabetes mellitus, Coronary disease, Obesity, Risk factors.

INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* (DM) é uma desordem metabólica de etiologia múltipla, caracterizada por hiperglicemia crônica, com distúrbios no metabolismo dos carboidratos, gorduras e proteínas,

1. Nutricionista; Especialista em Nutrição Clínica pelo Programa de Residência do Pronto-Socorro Cardiológico Universitário de Pernambuco (PROCAPE). Recife, PE, Brasil

2. Doutoranda em Nutrição e Saúde Pública pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Mestre em Nutrição e Saúde Pública pela UFPE; Especialista em Nutrição Clínica pela Associação Brasileira de Nutrição (ASBRAN); Nutricionista do Pronto-Socorro Cardiológico Universitário de Pernambuco (PROCAPE). Recife, PE, Brasil

Apresentado em 31 de maio de 2012

Aceito para publicação em 21 de agosto de 2012

Endereço para correspondência:

Cláudia Porto Sabino Pinho

Rua Engenheiro Sampaio, 255/1702 – Encruzilhada

52041-020 Recife, PE.

E-mail: claudiasabinopinho@hotmail.com

originários de uma defeituosa secreção e/ou ação da insulina nos tecidos-alvo¹. A prevalência mundial do tipo 2 (DM2) da doença vem crescendo dramaticamente nos últimos anos, atingindo contornos epidêmicos e representando um importante problema de saúde pública²⁻⁴. O aumento da expectativa de vida e o envelhecimento populacional, assim como o aumento da prevalência de obesidade e sedentarismo, têm contribuído para a elevação do número de pacientes diabéticos no mundo^{2,5,6}.

No Brasil, o primeiro censo nacional de DM que avaliou a população urbana de 30 a 69 anos, realizado no final da década de 1980, indicou prevalência de 7,6%, incidindo igualmente nos dois sexos, mas aumentando com a progressão da idade e da adiposidade corporal⁷. Em termos mundiais, cerca de 30 milhões de indivíduos apresentavam DM em 1985, passando para 135 milhões em 1995 e 240 milhões em 2005, com projeção de atingir 366 milhões em 2030, dos quais dois terços habitarão países em desenvolvimento⁸. Esse quadro incorre em elevado custo econômico e social, comprometendo a produtividade, a qualidade de vida (QV) e a sobrevida dos indivíduos diabéticos, além de ônus extremamente alto para os sistemas de saúde⁴. Adicionalmente a essas repercussões sociais e econômicas, está bem estabelecida a associação entre o DM e as doenças cardiovasculares (DCV)², indicando que a presença de DM isoladamente aumenta o risco de doença arterial coronariana (DAC) e acidente vascular encefálico (AVE) em 2 a 4 vezes quando comparado a indivíduos não diabéticos⁶. A presença de fatores de risco convencionais em pacientes diabéticos representaria um efeito multiplicador nos desfechos cardiovasculares adversos⁶, sobretudo na presença do excesso de peso e do acúmulo de gordura abdominal⁹.

Portanto, diante da forte associação do DM com as DAC e com a obesidade, e do grande impacto dessa inter-relação para o sistema público de saúde, o presente estudo objetivou estimar a prevalência de DM em pacientes coronariopatas internados e avaliar os fatores de risco cardiovascular associado.

MÉTODO

Estudo de delineamento transversal envolvendo pacientes coronariopatas, adultos, de ambos os sexos, internados em Hospital Universitário de referência em Cardiologia, localizado na Região Metropolitana de Recife-PE.

Foram incluídos no estudo todos os pacientes com idade ≥ 30 anos, admitidos na enfermaria de coronariopatias do hospital no período de maio a setembro de 2010. Foram excluídos os pacientes acamados, impossibilitados de aferir as medidas antropométricas; portadores de outras doenças crônicas ou infecciosas que pudessem interferir no estado nutricional, como nefropatias em tratamento dialítico, câncer, doença pulmonar obstrutiva crônica e vírus da imunodeficiência humana (HIV), com amputações de membros superiores e/ou inferiores; pós-operatório imediato de cirurgias; pacientes que apresentassem edema que pudesse mascarar as medidas antropométricas avaliadas e os casos de reinternação.

Previamente ao início da coleta de dados, foi realizado um estudo piloto com 40 pacientes, a fim de verificar a operacionalização do estudo e avaliar o instrumento e a logística da coleta de dados. Para definição do tamanho amostral, foi considerada uma prevalência de 30% de DM encontrada neste estudo piloto, uma

margem de erro de 5% e um nível de significância de 95%, sendo indicado um total de 323 pacientes a serem estudados.

O diagnóstico de coronariopatia foi coletado do prontuário médico, sendo firmado a partir de cateterismo cardíaco ou cintilografia do miocárdio, conforme critérios diagnósticos estabelecidos pelas diretrizes vigentes^{10,11}.

A informação referente ao DM, variável dependente deste estudo, foi obtida do prontuário clínico, ou a partir de entrevista com o paciente, sendo considerados diabéticos aqueles que relataram diagnóstico prévio emitido por médico, que recebiam tratamento para essa condição ou conforme critérios diagnósticos estabelecidos pela Sociedade Brasileira de Diabetes, 2009¹².

Foram estudadas variáveis socioeconômicas [escolaridade (categorizada em anos de estudos: < 5 anos, ≥ 5 anos) e renda familiar per capita em reais (categorizada em quartis de renda)], demográficas [sexo, idade (categorizada como adultos < 60 anos e idosos ≥ 60 anos)], clínicas [hipertensão arterial sistêmica (HAS)] e antropométricas, além do estilo de vida (tabagismo, atividade física e realização de dieta). Todos os dados foram coletados até 48h da admissão do paciente na enfermaria.

Foi considerado “fumante” o indivíduo que consumiu, regularmente, no mínimo, um cigarro ao dia, durante pelo menos um ano e que houvesse fumado no ano anterior à inclusão no estudo; “não fumante” foi considerado aquele indivíduo que nunca fumou ou que houvesse abandonado o hábito de fumar há mais de 10 anos; e “ex-fumante” foi considerado aquele que não fumou no ano anterior ao estudo, mas que o havia feito por um a 10 anos¹³.

O nível de atividade física (AF) foi analisado de acordo com os critérios do *American College of Sports Medicine* (1991), que classifica como “sedentários” os indivíduos que estivesse há mais de seis meses sem realizar nenhum tipo de exercício físico; “intermediários” aqueles que realizavam AF sistematicamente de uma a duas vezes por semana e “ativos” aqueles que praticavam atividade esportiva regular três vezes ou mais por semana¹⁴.

A realização de dieta foi avaliada considerando-se o seguimento de padrão alimentar orientado para o quadro clínico apresentado (coronariopatia ou DM associado à coronariopatia), através das respostas: sim, não e parcialmente.

Os indicadores antropométricos avaliados foram índice de massa corpórea (IMC), circunferência da cintura (CC), razão cintura-quadril (RCQ) e razão cintura-estatura (RCE). Para classificar o estado nutricional dos indivíduos segundo o IMC foi utilizado o ponto de corte preconizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (1998)¹⁵, sendo considerada a classificação de baixo peso (IMC $< 18,5$ kg/m²); eutrofia (IMC entre 18,5 e 24,99 kg/m²); e excesso de peso (IMC ≥ 25 kg/m²). A CC foi considerada elevada a partir dos valores de ≥ 80 cm para as mulheres, e ≥ 94 cm para os homens, segundo recomendação da OMS, 1998¹⁵. A RCQ foi determinada pelo quociente entre as medidas da CC e da circunferência do quadril (CQ) em cm, sendo utilizados os pontos de corte propostos pela OMS, 2000¹⁶, e ABESO, 2009¹⁷, que considera alto risco para as DCV e DM os valores de RCQ $\geq 0,90$ e RCQ $\geq 0,85$ para homens e mulheres, respectivamente. A RCE foi considerada elevada a partir do ponto de corte proposto por Pitanga e Lessa¹⁸, que indicam que a relação $\geq 0,53$ para mulheres e $\geq 0,52$ para homens representa um risco elevado para as DCV.

Os dados antropométricos foram coletados por um único pesquisador devidamente treinado para minimizar possíveis erros de aferição; obtidos até 48h depois da admissão do paciente na enfermaria. O peso foi aferido com o indivíduo em posição ereta, usando roupas leves e pés descalços, em balança digital tipo plataforma da marca Filizola®, com capacidade máxima de 180 kg e variação de 100 gramas. A altura foi aferida por estadiômetro vertical da marca Tonelli® com altura máxima de 220 cm e divisão em milímetros. Para aferição, os pacientes foram mantidos em posição ereta, descalços, com os pés unidos e membros superiores pendentes ao longo do corpo. As medidas CC e CQ foram realizadas em duplicata, sendo considerada a média das duas medidas para efeito de registro. A CC foi aferida com uma fita métrica inextensível com precisão de 0,1 cm no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca, sendo a leitura realizada no momento da expiração de acordo com o protocolo estabelecido pela OMS¹⁵. A mensuração da CQ foi realizada posicionando-se a fita na região do quadril, na área de maior protuberância¹⁵.

Entre os pacientes diabéticos, foram avaliados os indicadores antropométricos em função do tempo de diagnóstico clínico da doença (categorizado em < 10 anos e ≥ 10 anos) e da terapia de controle glicêmico utilizada. Foram consideradas as seguintes terapias de controle glicêmico: dieta isolada; antidiabético oral (associado ou não ao controle dietético), insulina (associado ou não ao controle dietético, como monoterapia ou associada ao uso de antidiabético oral) e nenhuma terapia.

A base de dados da pesquisa foi compilada no Programa Epi Info, versão 6.04 (CDC/WHO, Atlanta, GE, USA) e as análises estatísticas foram realizadas no *software* SPSS, versão 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Utilizou-se a análise descritiva para caracterizar a distribuição da ocorrência dos eventos estudados. O teste do Qui-quadrado e a razão de prevalência com intervalo de confiança (IC) de 95% (RP; IC_{95%}) foram empregados como medida de associação nas análises bivariadas.

As variáveis contínuas (IMC, CC, RCQ, RCE) foram testadas quanto à normalidade de distribuição pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e como apresentaram distribuição normal foram descritas na forma de média e desvio-padrão. Para comparação das médias foram empregados os testes *t* de Student (duas médias) e Análise de Variância (duas ou mais médias). Para todas as análises, considerou-se significância estatística quando $p < 0,05$.

Todos os participantes foram informados sobre o objetivo da pesquisa e ao concordarem em participar, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do Complexo Hospitalar da Universidade de Pernambuco (Hospital Universitário Oswaldo Cruz e Pronto-Socorro Cardiológico Universitário de Pernambuco), sob protocolo nº 24/2010.

RESULTADOS

No período do estudo foram admitidos na enfermaria de coronariopatas do hospital 478 pacientes, dos quais 323 (67,6%) foram incluídos, 105 excluídos (22,0%) e 45 (9,4%) foram perdidos (ausência de resposta em alguma das variáveis selecionadas para

estudo). Dentre os motivos de exclusão, 41,9% (44) pacientes acamados, impossibilitados de aferir medidas antropométricas; 18,1% (19) casos de reinternação; 19,0% (20) estavam no pós-operatório imediato de cirurgia cardíaca; 12,4% (13) apresentavam doença com repercussões sobre o estado nutricional associada; 6,7% (7) eram portadores de amputações e 1,9% (2) apresentavam edema de membros inferiores.

A média de idade dos pacientes estudados foi de $61,6 \pm 11,97$ anos e a distribuição das características socioeconômicas, demográficas, clínicas, antropométricas e do estilo de vida estão descritas na tabela 1, onde se verifica o predomínio do sexo masculino (60,19%), de indivíduos com idade ≥ 60 anos (57,6%) e com escolaridade inferior a cinco anos de estudo (62,2%). Observou-se ainda, maior prevalência de indivíduos não fumantes (52,9%) e sedentários (81,1%), além de elevada prevalência de HAS (86,7%). Em relação aos indicadores antropométricos, verificou-se que 60,3% dos coronariopatas apresentaram excesso de peso e 63,8%, 83,9% e 81,1% apresentaram CC, RCQ e RCE elevada, respectivamente. A prevalência de DM em pacientes coronariopatas foi 33,1% (IC_{95%} 28,0-38,6), sendo maior entre as mulheres (42,6% *versus* 26,8%) ($p = 0,005$).

Tabela 1 - Distribuição das características demográficas, socioeconômicas, clínicas, antropométricas e do estilo de vida em pacientes coronariopatas internados em hospital referência em cardiologia.

Variáveis	Total (n=323)		Diabéticos (n=107)	
	n	%	n	%
Sexo Masculino	194	60,1	52	48,5
Idade ≥ 60 anos	186	57,6	32	68,2
Escolaridade: < 5 anos de estudo	201	62,2	34	31,8
Renda familiar <i>Per Capita</i> em Reais (Quartil)				
1º Quartil: 0-170,00	94	24,9	26	24,3
2º Quartil: 170,00-255,00	72	22,3	24	22,4
3º Quartil: 255,00-510,00	102	31,6	41	38,3
4º Quartil: ≥ 510,00	55	17,0	16	15,0
Tabagismo				
Fumante	108	33,4	26	24,3
Não fumante	171	52,9	65	60,7
Ex-fumante	44	15,1	16	15,0
Nível de atividade física				
Sedentário	262	81,1	87	81,3
Intermediário	37	11,5	12	11,2
Ativo	22	6,8	08	7,5
Seguimento de Dieta				
Sim	61	18,9	21	19,6
Não	125	38,7	25	23,4
Parcialmente	137	42,4	61	57,0
Hipertensão arterial sistêmica	280	86,7	101	94,4
Índice de massa corpórea (IMC)				
Baixo Peso (IMC < 18,5 kg/m ²)	02	0,6	0	0
Eutrofia (IMC ≥ 18,5 kg/m ² e < 25 kg/m ²)	123	38,1	33	30,8
Excesso de Peso (IMC ≥ 25 kg/m ²)	198	61,3	74	69,2
Circunferência da cintura elevada*	206	63,8	82	76,6
Razão cintura quadril elevada (RCQ) †	271	83,9	95	88,8
Razão cintura estatura elevada (RCE) ‡	262	81,1	95	88,8

*CC ≥ 94 cm para homens e ≥ 80 cm para mulheres; †RCQ ≥ 0,95 para homens e ≥ 0,80 para mulheres. ‡ RCE ≥ 0,52 para homens e ≥ 0,53 para mulheres.

Entre os diabéticos foi verificada maior proporção de mulheres (51,4%) e idosos (68,2%). Quanto às variáveis do estilo de vida, observou-se prevalência de 24,3% de tabagismo e 81,3% de indivíduos sedentários. O seguimento de dieta foi referido por 19,6% dos pacientes (Tabela 1).

A tabela 2 apresenta os fatores associados ao DM, sendo evidenciadas maiores prevalências da doença no sexo feminino (RP = 1,59; IC_{95%}: 1,07-1,51), entre os idosos (RP = 1,58; IC_{95%}: 1,12-2,23) e entre os hipertensos (RP: 2,58; IC_{95%}: 1,21-5,52). Quanto aos indicadores antropométricos, constatou-se que a ocorrência do DM foi maior entre os indivíduos com excesso de peso

(RP: 1,42; IC_{95%}: 1,01-2,00), com CC elevada (RP: 1,86; IC_{95%}: 1,27-2,74) e com RCE elevada (RP: 1,84; IC_{95%}: 1,08-3,14). A elevação da RCQ não se associou ao diagnóstico da doença. Observaram-se ainda menores prevalências do DM em indivíduos que relataram seguir dieta (RP: 0,58; IC_{95%}: 0,35-0,95).

Foi observado entre os diabéticos que 29,9% tinham diagnóstico da doença há mais de 10 anos. Em relação às terapias de controle glicêmico, a seguinte distribuição foi verificada: 77,5% referiram o uso de antidiabético oral, 13% faziam uso de insulina, 7,5% referiram não utilizar nenhuma terapia para controle da glicemia e 1,9% relataram a realização isolada de controle dietético.

Tabela 2 - Razão de prevalência e Intervalo de Confiança de 95% (IC_{95%}) dos fatores de risco cardiovascular associado ao diabetes *mellitus* em pacientes coronariopatas internados.

Variáveis	Não Diabético		Diabético		RP	IC _{95%}	p-valor**
	N	%	n	%			
Sexo							0,00
Masculino	142	26,2	52	26,8	1,00	-	
Feminino	74	57,4	55	42,6	1,59	1,17-2,16	
Idade							0,01
≤ 60 anos	103	75,2	34	24,8	1,00	-	
≥ 60anos	113	60,8	73	39,2	1,58	1,12-2,23	
Escolaridade							0,04
0 -4 anos	126	67,2	75	37,3	1,42	1,01-2,01	
≥ 5 anos	90	73,8	32	26,2	1,00	-	
Renda							0,27
1º Quartil: 0-170,00	68	72,3	26	27,7	0,95	0,79-1,21	
2º Quartil: 170,00-255,00	48	66,7	24	33,3	1,14	0,84-1,35	
3º Quartil: 255,00-510,00	61	59,8	41	40,2	1,38	0,94-1,50	
4º Quartil: ≥ 510,00	39	70,9	16	29,1	1,00	-	
Hipertensão arterial sistêmica							0,01
Não	37	86,0	06	14,0	1,00	-	
Sim	179	63,9	101	36,1	2,59	1,21-5,52	
Segue Dieta							0,00
Sim	40	65,7	21	50,1	1,00	-	
Não	100	80,0	25	7,6	0,58	0,35-0,95	
Parcialmente	76	55,5	61	34,8	1,29	0,87-1,92	
Atividade física							0,95
Ativo	14	32,4	8	36,4	1,00	-	
Intermediário	25	67,6	12	32,4	0,89	0,43-1,84	
Sedentário	175	66,8	87	33,2	0,91	0,51-1,63	
Tabagismo							0,04
Não fumante	106	62,0	65	38,0	1,0	-	
Fumante	82	75,9	26	24,1	0,63	0,43-0,93	
Ex-fumante	28	63,6	16	36,4	0,96	0,62-1,48	
Índice de massa corpórea							0,04
Sem excesso de peso	92	78,6	25	21,4	1,00	-	
Com excesso de peso*	124	60,2	82	39,8	1,42	1,01-2,00	
CC							0,00
Normal	92	78,6	25	21,4	1,00	-	
Elevada†	124	60,2	82	39,8	1,86	1,27-2,74	
RCQ							0,13
Normal	40	76,9	12	23,1	1,00	-	
Elevada‡	176	64,9	95	35,1	1,52	0,90-2,56	
RCE							0,02
Normal	49	80,4	12	19,6	1,00	-	
Elevada§	167	63,7	95	36,3	1,84	1,08-3,14	

CC = circunferência da cintura; RCQ = razão cintura quadril; RCE = razão cintura-estatura.

*IMC ≥ 25 kg/m²; †CC ≥ 94 cm para homens e ≥ 80 cm para mulheres; ‡ RCQ ≥ 0,95 para homens e ≥ 0,80 para mulheres; §RCE ≥ 0,52 para homens e ≥ 0,53 para mulheres. ** Teste Qui-quadrado.

Tabela 3 – Indicadores antropométricos expressos em média (desvio-padrão) segundo a terapia de controle glicêmico e o tempo de diagnóstico de diabetes mellitus (DM) em pacientes diabéticos coronariopatas.

	Indicador Antropométrico			
	IMC	CC	RCQ	RCE
Terapia de controle glicêmico				
Dieta	30,4(5,59)	100,8(20,0)	0,99(0,78)	0,59(0,69)
Antidiabético oral	26,8(4,09)	93,3(10,1)	0,95(0,06)	0,59(0,60)
Insulina	29,6(4,23)	98,7(11,5)	0,93(0,07)	0,61(0,08)
Nenhum	28,5(4,76)	94,6(9,28)	0,92(0,05)	0,60(0,08)
Valor de p *	0,08	0,26	0,34	0,56
Tempo de diagnóstico de DM				
≤ 10 anos	27,2(4,51)	93,6(10,6)	0,94(0,07)	0,59(0,07)
≥ 10 anos	27,7(3,60)	95,7(10,15)	0,95(0,06)	0,60(0,06)
Valor de p *	0,59	0,35	0,62	0,36

IMC = índice de massa corpórea; CC = circunferência da cintura; RCQ = relação cintura quadril; RCE = razão cintura-estatura.

* Teste *t* de Student (2 médias) e Análise de Variância (2 ou mais médias).

Ao analisar a associação entre as médias dos indicadores antropométricos com o tempo de diagnóstico de DM e com as terapias de controle glicêmico, constataram-se médias similares de IMC, CC, RCQ e RCE entre todas as categorias estudadas (Tabela 3).

DISCUSSÃO

A elevada prevalência de outros fatores de risco clássicos para DAC neste estudo, como hipertensão, excesso de peso, concentração elevada de gordura abdominal, tabagismo e sedentarismo, tal como observado por outros autores^{19,20}, é um fato de grande relevância, considerando-se o seu efeito aditivo em população já exposta à risco cardiovascular.

O DM é um dos principais fatores de risco para DC, e a DAC representa cerca de 75% das causas de morte nos diabéticos^{19,21}. As razões para a aterosclerose acelerada manifestada em pacientes diabéticos ainda não são completamente compreendidas, tendo sido sugeridos, como mecanismos prováveis, os efeitos tóxicos diretos da glicose sobre a vasculatura, a resistência à insulina e a associação do DM a outros fatores de risco para DAC¹⁹. Além disso, evidências demonstram que quando comparados aos não diabéticos, os diabéticos têm lesões mais extensas, menor fração de ejeção do ventrículo esquerdo, mais eventos cardíacos e maior frequência de isquemia silenciosa, com mais infartos do miocárdio sem sintomas^{22,23}. Adicionalmente, os pacientes com diabetes apresentam alterações da microcirculação e disfunção endotelial que contribuem para a ocorrência de alterações da perfusão tecidual²².

A expressiva prevalência de DM encontrada nos pacientes coronariopatas é um resultado esperado para esta população, considerando a forte associação entre a DM e a DAC^{3,6,19-21}. É possível encontrar na literatura diversos estudos abordando a ocorrência de eventos cardiovasculares nos pacientes diabéticos; entretanto, são escassos os estudos que abordam o DM em pacientes coronariopatas²⁴. Por esse motivo, os resultados utilizados para comparar os dados descritos neste estudo, são provenientes de estudos com objetivo primário distinto desta investigação. Donahoe e col.²⁵, avaliando o índice de mortalidade de pacientes diabéticos portadores de coronariopatas, encontraram uma prevalência de DM de 17,1%. Lerário e col.²⁴, ao avaliar a prevalência de DM em pacien-

tes com infarto agudo do miocárdio (IAM), indicaram prevalência de 24,8% (referida e diagnosticada). Outros estudos que avaliaram pacientes com coronariopatas encontram prevalências de DM que variavam de 13% a 26%²⁶⁻²⁸. Os números apresentados neste estudo podem ser ainda mais alarmantes uma vez que não se considerou um teste clínico para confirmação do diagnóstico do DM e a informação relativa à ocorrência da doença pode estar subestimada. Quando comparada a prevalência do DM identificada neste estudo com a ocorrência da doença registrada pelo maior censo de DM do Brasil, verificou-se que este indicou prevalência de 7,6% da doença⁷, mais de quatro vezes inferiores à prevalência descrita entre os coronariopatas avaliados neste estudo.

A maior prevalência de DM no sexo feminino corrobora com os resultados apresentados por diversos autores, que, ao avaliar pacientes diabéticos em serviços da saúde, encontraram maiores proporções de mulheres^{2,3,9,21,29}. Lerário e col.²⁴, ao estudar o DM em pacientes com IAM, evidenciaram prevalência da doença em 22,87% dos homens e 29,69% das mulheres ($p < 0,05$). A maior prevalência da doença no sexo feminino poderia ser atribuída, em parte, à forte tendência que aponta maiores índices de excesso de peso e concentração de gordura abdominal entre as mulheres³⁰⁻³², o que representaria maior predisposição à resistência à insulina, e, conseqüentemente, maior exposição à doença.

O aumento da prevalência do DM com a progressão da idade corrobora com os dados descritos por outros autores, que revelam maiores prevalências da doença em indivíduos a partir dos 60 anos^{4,33,34}. Com o envelhecimento, ocorrem aumento e redistribuição do tecido adiposo, havendo aumento progressivo da quantidade de gordura abdominal³⁵, o que predispõe o indivíduo às maiores complicações metabólicas devido à menor extração de insulina pelo fígado, ao aumento na produção hepática de glicose e à diminuição da captação de glicose pelos tecidos periféricos²⁹. A associação inversa entre o DM e a escolaridade é um achado consistente com outros estudos^{33,36}. Grillo e col.³³ estudando as características de pacientes cadastrados em uma unidade básica de saúde identificaram prevalências expressivamente maiores de DM em indivíduos com até 5 anos de estudo, quando os comparado com o grupo de indivíduos com 6 a 11 anos de estudo (84% *versus* 16%). A importância de estudar a escolaridade em pacien-

tes diabéticos se deve ao fato de que a baixa escolaridade pode dificultar o acesso às informações, o entendimento das orientações terapêuticas, assim como, o aprendizado de novos hábitos que melhorem sua qualidade de vida³³.

A ausência de associação do DM com a renda é um resultado diferente do apontado por outros autores^{33,36} que indicaram associação inversa entre a prevalência da doença e a situação econômica.

Estudo demonstra que mais de 60% das pessoas com DM2 apresentam ao mesmo tempo HAS, independente da idade ou da presença de obesidade¹⁹. A forte associação entre a HAS e o DM é comumente relatada na literatura^{3,5,21,33,34} e possivelmente pode ser atribuída à hiperinsulinemia decorrente da resistência à insulina, que provoca maior retenção de sódio pelos túbulos renais, além de estimular o sistema nervoso simpático e facilitar a responsividade adrenal à angiotensina II¹⁹. Além disto, a insulina em indivíduos normais promove vasodilatação, mas naqueles com resistência à insulina, a resposta vascular está atenuada¹⁹. Essa estreita associação é preocupante, tendo em vista que a hipertensão nos diabéticos aumenta o risco de complicações cardiovasculares⁵.

Cumprir a dieta adequada é parte fundamental no tratamento do diabetes. Alguns estudos têm apontado baixo seguimento dos pacientes à dieta recomendada^{37,38}. A baixa prevalência de seguimento de dieta para controle glicêmico por diabéticos constatada nesta investigação (19,6%) aponta a preocupação para um mau controle da glicemia e suas complicações crônicas microangiopáticas (neuropatia, retinopatia e nefropatia) e macroangiopáticas (cardiopatia isquêmica, acidente vascular encefálico e doença vascular periférica)²⁹. Menores prevalências de DM observadas entre os pacientes que relataram não seguir dieta é uma condição que pode ser interpretada à luz da causalidade reversa. Sendo um estudo de desenho transversal não se pode estabelecer relação de causa e efeito e, portanto, é possível que uma vez diagnosticada a doença, o indivíduo tenha adotado medidas para controle glicêmico, que incluem o controle dietético, justificando, dessa forma, maiores prevalências da doença nesses pacientes.

Apesar dos presentes resultados não terem evidenciado associação do DM com a atividade física, esta é uma estratégia importante para o controle glicêmico⁵, devendo ser uma prática estimulada para os indivíduos portadores da doença.

Menores prevalências de DM entre os indivíduos fumantes podem estar relacionadas, em parte, ao fato de nesses indivíduos serem encontrados frequentemente menores índices de concentração de gordura abdominal e excesso de peso^{30,31}. Outros estudos não apontaram essa associação^{5,34} e há evidências que demonstram que o cigarro aumenta a concentração de VLDL-colesterol e HDL-colesterol, além de piorar o controle glicêmico, uma vez que induz a resistência insulínica³⁹. Entretanto, ainda que houvesse comprovadamente um efeito protetor do fumo sobre o DM, ele seria inferior aos benefícios associados aos hábitos de vida mais saudáveis, entre os quais, o abandono do tabagismo.

A associação de DM com o excesso de peso e com a elevação de outros indicadores antropométricos é um achado comum na literatura^{3,4,29,39}. Sabe-se que o excesso de peso e a obesidade são importantes fatores de risco para o desenvolvimento de DCV e DM2, além de serem importantes preditores de morbimortalidade para a população geral e diabética⁹. Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes, 2010⁴⁰, é possível encontrar excesso de peso em cerca de

60% a 90% dos portadores da doença. Entre os diabéticos avaliados neste estudo, todos os indicadores antropométricos apresentaram-se elevados em mais de 65% da população. Estudos mostram que o acúmulo excessivo de gordura corporal, principalmente na região abdominal, é um determinante fundamental para a resistência à insulina e síndrome metabólica^{41,42}. Um dos mecanismos plausível mais consistente para explicar a relação entre adiposidade e resistência à insulina considera a grande sensibilidade à estimulação dos receptores beta-adrenérgicos em comparação com os receptores alfa-adrenérgicos localizados no tecido adiposo visceral²⁹. Por esse mecanismo, ocorreria maior liberação de ácidos graxos não esterificados na corrente sanguínea a partir dos adipócitos viscerais, maior captação de ácidos graxos pelo fígado, aumento na produção de VLDL, substrato para a gliconeogênese e, como resultado final, um estado de hipertrigliceridemia e hiperglicemia²⁹.

A RCQ, que seria mais fortemente associada à resistência à insulina, sendo um bom preditor de risco aumentado de DM2 por conter a medida da região glútea com numerosos tecidos musculares, principais reguladores da sensibilidade à insulina sistêmica⁴³, não se mostrou associada ao diagnóstico da doença neste estudo.

A ausência de associação entre os indicadores antropométricos e os tipos de terapia de controle glicêmico discordou dos resultados apresentados por Gomes e col.⁹, que em estudo multicêntrico com o objetivo de avaliar a prevalência de sobrepeso e obesidade em pacientes atendidos ambulatorialmente em 12 cidades brasileiras, encontraram menores médias de IMC em pacientes diabéticos em tratamento com insulina como monoterapia e dieta isolada em comparação com outros regimes de controle glicêmico. Entretanto, a ausência de associação dos indicadores antropométricos com o tempo de diagnóstico da doença concordou com os resultados descritos em outro estudo, que indicou que o IMC não se correlacionou o tempo de DM⁹.

É importante destacar que delineamento transversal deste estudo limita a análise das relações de causa e efeito entre as variáveis de exposição (notadamente as variáveis comportamentais) e o desfecho (diabetes mellitus), podendo ocasionar possíveis causalidades reversas entre as associações. Portanto, não é permitido distinguir se os fatores associados ao diabetes seriam causas ou consequências da própria doença. Apesar disso, muitos dos resultados aqui apresentados reforçam tendências já encontradas, sobretudo no que se refere à associação entre o DM e o excesso de peso e/ou má distribuição de gordura corporal.

Os resultados deste estudo revelam expressiva prevalência de DM entre pacientes coronariopatas e indica um acúmulo de outros fatores de risco cardiovascular associado ao diagnóstico da doença, tornando esses pacientes potencialmente vulneráveis a ocorrência de novos ou recorrentes eventos coronarianos agudos. É necessário que esses pacientes sejam conduzidos nos serviços de saúde levando-se em conta essa característica, a fim de reduzir os riscos associados de desfechos desfavoráveis e melhorar sua qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

1. American Diabetic Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2006;29(1):43-8.
2. Panarotto D, Teles AR, Schumacher MV. Fatores associados ao controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2. *Rev Assoc Med*

- Bras. 2008;54(4):314-21.
3. Silva RCP, Simões MJS, Leite AA. Fatores de risco para doenças cardiovasculares em idosos com diabetes mellitus tipo 2. *Rev Cienc Farm Basic Aplc.* 2007;28(1):113-21.
 4. Bosi PL, Carvalho AM, Contrera D, et al. Prevalência de diabetes melito e tolerância à glicose diminuída na população urbana de 30 a 79 anos da cidade de São Carlos, São Paulo. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53(6):726-32.
 5. Francisco PMS, Belon AP, Barros MBA, et al. Diabetes auto-referido em idosos: prevalência, fatores associados e práticas de controle. *Cad Saúde Pública.* 2010;26(1):175-84.
 6. Lopes NH, Tsutsui JM, Hueb WA. Estado atual do tratamento da coronariopatia crônica em pacientes diabéticos: evidências e controvérsias baseadas em ensaios clínicos. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51(2):319-26.
 7. Malerbi DA, Franco LJ. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30–69 yr. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. *Diabetes Care.* 1992;15(11):1509-16.
 8. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and rejections for 2030. *Diabetes Care.* 2004;27(5):1047-53.
 9. Gomes MB, Giannella Neto, Mendonça E, et al. Prevalência de sobrepeso e obesidade em pacientes com diabetes mellitus do tipo 2 no Brasil: estudo multicêntrico nacional. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50(1):136-44.
 10. Piegas LS, Timerman A, Nicolau JC, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz sobre tratamento do infarto agudo do miocárdio. *Arq Bras Cardiol.* 2004;83(Suppl 4): 7-87.
 11. Nicolau JC, Timerman A, Piegas LS, et al. Guidelines for unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction of the Brazilian Society of Cardiology (II Edition, 2007). *Arq Bras Cardiol* 2007;89(4):e89-e131
 12. Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes 2009/ Sociedade Brasileira de Diabetes. 3ª ed. Itapevi, SP: A. Araújo Silva Farmacêutica; 2009. p. 400.
 13. Silva MAD, Sousa AGMR, Schargodsky H. Fatores de risco para o infarto no Brasil. Estudo Fricas. *Arq Bras Cardiol.* 1998;71(5):667-75.
 14. American College of Sports Medicine. Guidelines for exercise testing and prescriptions. 4th ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1991.
 15. World Health Organization. Obesity. Preventing and managing the global epidemic. Geneva: World Health Organization; (Report of WHO Consultation on Obesity). 1998.
 16. World Health Organization. Defining the problem of overweight and obesity. In: World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a Who Consultation. Geneva; 2000. p. 241-3. (WHO Technical Report Series, 894).
 17. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2009/2010 / ABESO - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. – 3ª ed. Itapevi, SP: AC Farmacêutica; 2009.
 18. Pitanga FJG, Lessa I. Razão cintura-estatura como discriminador do risco coronariano de adultos. *Rev Assoc Med Bras.* 2006;52(3):157-61.
 19. Schaan BD, Harzheim E, Gus I. Perfil de risco cardíaco no diabetes mellitus e na glicemia de jejum alterada. *Rev Saúde Pública.* 2004;38(4):529-36.
 20. Monteiro Junior FC, Cunha FS, Salgado Filho N, et al. Prevalence of coronary risk factors and myocardial perfusion scintigraphy abnormalities in asymptomatic diabetic outpatients. *Arq Bras Cardiol.* 2007;89(5):277-82.
 21. Alvarenga MA, Oliveira CSV, Chacra AR, et al. Avaliação cardiovascular de pacientes diabéticos em ambulatório universitário. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51(2):281-4.
 22. Smanio P. Doença cardiovascular em mulheres diabéticas assintomáticas. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51(2):305-11.
 23. American Diabetes Association. Consensus Development Conference on the Diagnosis of Coronary Artery Disease in People with Diabetes. 1998. p. 155.
 24. Lerario AC, Coretti FMLM, Oliveira SF, et al. Avaliação da prevalência do diabetes e da hiperglicemia de estresse no infarto agudo do miocárdio. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52(3):465-72.
 25. Donahoe SM, Steward GC, McCabe CH, et al. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA.* 2007;298(7):765-75.
 26. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, et al. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(3):978-82.
 27. Petursson P, Herlitz J, Caldahl K, et al. Association between glycometabolic status in the acute phase and 2 ½ years after an acute coronary syndrome. *Scand Cardiovasc J.* 2006;40(1):45-51.
 28. Duarte Eda R, Pellanda LC, Portal VL. Inflammatory, lipid, and metabolic profile in acute ischemic syndrome. Correlation with hospital and post-hospital events. *Arq Bras Cardiol.* 2005;84(2):122-9.
 29. Vasques ACJ, Pereira PF, Gomide RM, et al. Influência do excesso de peso corporal e da adiposidade central na glicemia e no perfil lipídico de pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51(9):1515-21.
 30. Oliveira LPM, Assis AMO, Silva MCM, et al. Fatores associados a excesso de peso e concentração de gordura abdominal em adultos na cidade de Salvador, Bahia, Brasil. *Cad Saúde Pública.* 2009;25(3):570-82.
 31. Ronsoni RM, Coutinho MSSA, Pereira MR, et al. Prevalência de obesidade e seus fatores associados na população de Tubarão-SC. *Arq Catarinenses Med.* 2005;34(3):51-7.
 32. Veloso HJF, Silva AUM. Prevalência e fatores associados à obesidade abdominal e ao excesso de peso em adultos maranhenses. *Rev Bras Epidemiol.* 2010;13(3):400-12.
 33. Grillo MFF, Gorini MIPC. Caracterização de pessoas com diabetes mellitus Tipo 2. *Rev Bras Enferm.* 2007;60(1):49-54.
 34. Lyra R, Silva RS, Montenegro Jr RM, et al. Prevalência de diabetes melito e fatores associados em população urbana adulta de baixa escolaridade e renda do sertão nordestino brasileiro. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2010;54(6):560-6.
 35. Miyamoto MV, Melo CM, Ribeiro SML. Comparação entre o estado nutricional de mulheres idosas e mulheres jovens: relação com a leptina e o IGF-I. *Medicina.* 2008;41(1):58-66.
 36. Viegas-Pereira APF, Rodrigues RN, Machado CJ. Fatores associados à prevalência de diabetes auto-referido entre idosos de Minas Gerais. *Rev Bras Est Pop.* 2008;25(2):365-76.
 37. Williamson AR, Hunt AE, Pope JF, et al. Recommendations of dietitians for overcoming barriers to dietary adherence in individuals with diabetes. *Diabetes Educ.* 2000;26(2):272-9.
 38. Péres DS, Franco LJ, Santos MA. Comportamento alimentar em mulheres portadoras de diabetes tipo 2. *Rev Saúde Pública.* 2006;40(2):310-7.
 39. Siqueira AFA, Almeida-Pititto B, Ferreira SRG. Doença cardiovascular no diabetes mellitus: análise dos fatores de risco clássicos e não-clássicos. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51(2):257-67.
 40. Sociedade Brasileira de Diabetes. Tratamento e acompanhamento do diabetes mellitus: Diretrizes da Sociedade Brasileira. [Acesso em: 2010 nov 15] Disponível em: <http://www.diabetes.org.br>.
 41. Lee KU. Oxidative stress markers in Korean subjects with insulin resistance syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.* 2001;54(2):29-33.
 42. Mendes LL, Gazzinelli A, Velásquez-Melendez G. Fatores associados à resistência à insulina em populações rurais. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53(3):332-9.
 43. Björnortop P. Body fat distribution, insulin resistance, and metabolic diseases. *Nutrition.* 1997;13(9):795-803.

Avaliação imunofenotípica das subpopulações de linfócitos no infiltrado linfocitário tumoral em melanomas*

Immunophenotypic evaluation of lymphocyte subpopulations in tumor-infiltrating lymphocytes of melanomas

Raul Anselmi Júnior¹, Juliana Jung¹, Victor Moreschi Neto², Kelly Susana Kunze Larsen², Lucas Gennaro², Fernanda El Ghaz Leme³, Marina V. Azevedo⁴, Lúcia de Noronha⁵

*Recebido da Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Curitiba, PR.

•Artigo realizado a partir de tese de mestrado e projeto de iniciação científica do CNPQ. O seu custo foi bancado pelos membros do projeto.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Estudos com novas terapias utilizando transplante autólogo de infiltrado linfocitário têm mostrado resultados promissores no tratamento de melanomas, justificando pesquisas nesta área. O objetivo deste estudo foi avaliar a expressão fenotípica do infiltrado linfocitário tumoral (TIL), através de marcadores imuno-histoquímicos de moléculas de superfície de células inflamatórias em melanomas cutâneos primários e estudar a sua correlação com outros fatores prognósticos já estabelecidos.

MÉTODO: Análise da infiltração linfocitária tumoral em 43 melanomas primários utilizando técnicas de imuno-histoquímica (anticorpos anti-CD3, CD20, CD4, CD8, CD25 e anti-CD57). As variáveis prognósticas foram: clínicas (idade, sexo, localização, metástases e evolução) e anatomopatológicas: Breslow (se fino = < 1 mm = 21 casos ou grosso > 1 mm = 22 casos), nível de Clark, número de mitoses, ulceração, regressão, satelitose e tipo TIL (caso brisk ou nonbrisk).

RESULTADOS: Os tumores finos apresentaram maior concentração de linfócitos TCD4+ (p = 0,01) e CD57+ (p = 0,008). Os

tumores de cabeça-tronco-pescoço apresentam predomínio de linfócitos TCD8+ e de TCD25+ (p = 0,02).

CONCLUSÃO: Tumores centrais, que geralmente são de pior prognóstico, apresentaram maior resposta imune humoral (predomínio de linfócitos CD20+) e são a forma mais prevalente no sexo masculino. Os tumores grossos, que são de pior prognóstico, estavam associados com o padrão *nonbrisk* de TIL, com maior taxa de mitoses, com maior incidência de satelitoses e com predomínio de ulceração. A presença de ulceração ocorreu em maior número de vezes em pacientes com faixa etária mais elevada. Os tumores finos, que são de melhor prognóstico, apresentaram maior resposta imune celular (predomínio de linfócitos CD4+ e CD57+).

Descritores: Imuno-histoquímica, Infiltrado linfocitário, Melanoma.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Studies of new therapies that use lymphocytic infiltrate autologous transplantation have shown promising results for the treatment of melanomas, warranting researches in this area. The objective of this study was to assess the phenotypic expression of tumor-infiltrating lymphocytes through immunohistochemical markers of surface molecules of inflammatory cells in primary cutaneous melanomas, and to study its correlation with other established prognostic factors.

METHOD: Tumor lymphocytic infiltration analysis in 43 primary melanomas using immunohistochemical techniques (CD3, CD20, CD4, CD8, CD25 and CD57 antibodies). The prognostic variables were: clinical (age, sex, location, metastases and evolution) and anatomopathological variables: Breslow thickness (if thin = <1 mm = 21 cases or thick > 1 mm = 22 cases), Clark level, number of mitoses, ulceration, regression, satellitosis and type of TIL (if brisk or nonbrisk).

RESULTS: The thin tumors showed higher concentration of CD4+ (p = 0.01) and CD57+ (p = 0.008) T lymphocytes. The head-trunk-neck tumors exhibit a predominance of CD8 and CD25 (p = 0.02) T lymphocytes.

CONCLUSION: Central tumors, which generally have poorer prognosis, had a higher humoral immune response (CD20 lymphocyte predominance) and are the most prevalent form in males. The thick tumors, which have worse prognosis, were associated with the non-brisk pattern of TIL with a higher rate of mitosis, a higher incidence of satelitoses and ulceration predomi-

1. Mestrando do Curso de Medicina. Departamento de Patologia Básica, Universidade Federal do Paraná. Curitiba, PR, Brasil

2. Pós-Graduando em Clínica Médica. Setor de Ciências Biológicas e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Curitiba, PR, Brasil

3. Médica Residente de Clínica Médica. Departamento de Patologia Médica, Universidade Federal do Paraná. Curitiba, PR, Brasil

4. Mestranda do Curso de Biologia. Setor de Ciências Biológicas e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Curitiba, PR, Brasil

5. Médica Phd em Patologia, Chefe do Departamento de Patologia Médica, Universidade Federal do Paraná e Setor de Ciências Biológicas e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

Apresentado em 19 de maio de 2012

Aceito para publicação em 29 de agosto de 2012

Conflito de interesses: Nenhum.

Endereço para correspondência:

Dra. Lucia de Noronha

Laboratório de Patologia Experimental

CCBS – Campus 1- PUCPR

Rua Imaculada Conceição, 1155 – Prado Velho

80215-901 Curitiba, PR.

E-mail: lnno@terra.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

nance. The presence of ulceration occurred more often in older patients. The thin tumors, which have the best prognosis, had a higher cellular immune response (predominance of CD4+ and CD57+ lymphocytes).

Keywords: Immunohistochemistry, Lymphocytic infiltrate, Melanoma.

INTRODUÇÃO

Apesar de a biologia do melanoma ter sido muito estudada nos últimos 30 anos; tanto do ponto de vista clínico, bem como em modelos experimentais animais, ainda se conhece pouco dos eventos moleculares e dos mecanismos implicados na transformação maligna dos melanócitos e na progressão tumoral do melanoma¹. Dados clínicos e histológicos de melanomas cutâneos primários fornecem informações prognósticas úteis, porém o curso clínico desta neoplasia é imprevisível e há necessidade de fatores adicionais para prever sua evolução².

Vários fatores prognósticos, tanto clínicos quanto anatomopatológicos, já têm seu valor bem estabelecido na literatura, porém alguns destes fatores foram recentemente propostos sendo que seu valor preditivo no que concerne à evolução clínica ainda permanece em estudo². Entre estes fatores prognósticos ainda em estudo, destaca-se o infiltrado linfocitário tumoral (TIL), bem como sua relação com a evolução clínica dos melanomas, particularmente nos tumores finos. Para avaliar a resposta inflamatória tumoral existem critérios anatomopatológicos e imuno-histoquímicos, sendo eles: (a) intensidade do TIL, classificada como ausente (absent), discreta (*nonbrisk*) ou acentuada (*brisk*) e; (b) anticorpos contra moléculas de superfície das células inflamatórias capazes de discriminá-las quanto a sua origem ou função. Sabe-se que em todas as etapas de crescimento tumoral dos melanomas existe reação linfocitária, mas a correlação entre o grau desta reação e o prognóstico dos melanomas ainda não está bem estabelecida³.

A hipótese deste projeto, portanto, é que o TIL em melanomas cutâneos primários pode prever a progressão e o prognóstico destes tumores, isto é, existe uma correlação entre a quantidade e principalmente a qualidade imunológica do TIL e a agressividade do melanoma cutâneo primário.

O objetivo deste estudo foi avaliar a histopatologia e imuno-histoquímica do TIL presente em espécimes cirúrgicos de melanomas cutâneos primários em fase de crescimento vertical e sua correlação com os critérios anatomopatológicos de agressividade biológica da doença, através da comparação com outros fatores prognósticos já bem conhecidos.

MÉTODO

Foram estudadas 43 lesões primárias de pacientes portadores de melanomas cutâneos tipo extensivos superficiais, todos em fase de crescimento vertical (melanomas *in situ* foram excluídos), não metastáticos, operados entre 1997 e 2005 no Serviço de Cirurgia Oncológica do Hospital Nossa Senhora das Graças, Curitiba, PR. Foram excluídos os pacientes com biópsia incisiva prévia, casos com amostras insuficientes para análise imuno-histoquímica e casos de melanomas “*in situ*”.

As variáveis clínicas foram: idade, sexo, localização da lesão, presença ou não de metástases (nodal ou sistêmica) e evolução. O seguimento clínico deste estudo variou de dois a 10 anos e segundo a evolução clínica os pacientes foram divididos em vivos sem lesão neoplásica, vivos com lesão neoplásica e mortos pela neoplasia.

As variáveis histopatológicas foram: índice de Breslow, nível de Clark, a contagem de mitose por 10 campos de grande aumento (CGA), a presença ou não de ulceração, de regressão histológica ou de satelitose e o padrão do TIL (se *brisk* ou *nonbrisk*).

Em relação à espessura tumoral os casos foram divididos em melanomas grossos e finos. Os melanomas grossos foram considerados com índice de Breslow maior que 1 mm de espessura, e os finos com 1mm ou menos de índice de Breslow. Com relação ao TIL, ele foi classificado em *brisk* (B) e *nonbrisk* (N). Melanomas foram considerados do grupo N se tivessem infiltração acentuada de linfócitos misturados com as células tumorais e obscurecendo-as, e do grupo B se não tivessem infiltrado de linfócitos peri e intratumoral capaz de obscurecer as células tumorais.

A técnica da imunoperoxidase foi realizada após a confecção das lâminas histológicas utilizando a técnica de microarranjos teciduais (TMA). Foram confeccionados 3 TMA, sendo um com os casos de melanomas finos, e outros dois com casos de melanomas grossos – amostras superficiais (as quais interessavam a porção basal da epiderme e a derme papilar e profundas (as quais interessavam a derme reticular). A coleta foi realizada com um punche de 3 mm, obtendo-se duas amostras de cada lesão classificada como melanoma grosso e uma amostra de cada lesão classificada como melanoma fino. As amostras foram coletadas nas áreas onde os infiltrados inflamatórios estavam presentes e eram mais intensos. Foram utilizados os seguintes anticorpos primários (Novocastra[®]): CD3 (marcador de células T), CD4 (marcador de células T auxiliares), CD8 (marcador de células T citotóxicas), CD20 (marcador de células B), CD25 (marcador de receptor de interleucina-2, linfócitos TCD4+ reguladores) e CD57 (marcador de células *natural killers*). Todas as reações foram feitas em duplicata. As células imunomarcadas foram contadas em CGA, cobrindo toda a superfície de cada amostra. As médias por CGA destas contagens foram correlacionadas com as variáveis clínicas e patológicas.

Para análise estatística utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis, sendo estatisticamente significativo o valor de $p < 0,05$.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Erasto Gaertner, protocolo P. P. n° 1422/2006.

RESULTADOS

Os resultados do perfil epidemiológico dos pacientes deste estudo bem como as suas características clínicas e patológicas e as correlações com o padrão do TIL estão sumarizadas na tabela 1.

Analysaram-se também como as variáveis clínico-patológicas se correlacionavam entre si e observou-se predomínio de lesões em região de cabeça-tronco-pescoço no sexo masculino ($n = 15$) em comparação com o número de lesões em extremidades ($n = 4$) $p = 0,031$. Esta distribuição é muito mais homogênea quando se trata do sexo feminino ($n = 11$ para lesões em membros e $n = 9$ para lesões cabeça-tronco-pescoço). Ainda em relação à localização, o índice de Breslow das lesões de cabeça (média de 4,22 mm) é estatisticamente superior ao das lesões de pescoço, tronco ou membros (média variando entre 1,03 e 1,51 mm).

Tabela 1 – Comparação dos grupos TIL *brisk* e *nonbrisk* com as variáveis clínicas e anatomopatológicas.

Variáveis Clínicas	Grupo <i>Brisk</i> (n = 10)	Grupo <i>Nonbrisk</i> (n = 33)	Análise Univariada (p)	Análise Multivariada (p)
Sexo feminino (n = 21 = 48,84%)	3 (14,29%)	18 (85,71%)	NS	NS
Sexo masculino (n = 22 = 51,16%)	7 (31,82%)	15 (68,18%)	NS	NS
⁽¹⁾ Idade ≤ 60 anos (n = 15 = 34,88%)*	3 (20%)	12 (80%)	NS	NS
⁽¹⁾ Idade > 60 anos (n = 23 = 53,49%)*	5 (21,74)	18 (78,26)	NS	NS
Tronco, cabeça e pescoço (n = 29 = 67,44%)*	5 (17,24%)	24 (82,76%)	NS	NS
Extremidades (n = 12 = 27,91%)*	3 (25%)	9 (75%)	NS	NS
Presença de metástase (n = 11 = 25,58%)*	3 (27,27%)	8 (72,73%)	NS	NS
Ausência de metástases (n = 16 = 37,21%)*	4 (24%)	12 (75%)	NS	NS
Vivos sem lesão neoplásica (n = 16 = 37,21%)*	4 (25%)	12 (75%)	NS	Não realizada**
Vivos com lesão neoplásica (n = 2 = 4,65%)*	0	2 (100%)	NS	Não realizada**
Mortos pela neoplasia (n = 9 = 20,93%)*	3 (33,33%)	6 (66,67%)	NS	Não realizada**
Variáveis anatomopatológicas				
⁽²⁾ Índice de Breslow fino (n = 22 = 51,16%)	9 (40,91%)	13 (59,09%)	0,010	0,024
⁽²⁾ Índice de Breslow grosso (n = 21 = 48,84%)	1 (4,76%)	20 (95,24%)	0,010	0,024
⁽³⁾ Nível de Clark II (n = 16 = 37,21%)	4 (25%)	12 (75%)	NS	0,036
⁽³⁾ Nível de Clark III e IV (n = 27 = 62,79%)	6 (22,22%)	21 (77,78%)	NS	0,036
⁽⁴⁾ Número de mitoses ≤ 4 (n = 33 = 76,74%)	9 (27,27)	24 (72,73%)	NS	NS
⁽⁴⁾ Número de mitoses > 4 (n = 10 = 23,26%)	1 (10%)	9 (90%)	NS	NS
Ulceração presente (n = 9 = 20,93%)	0	9 (100%)	0,052	Não realizada**
Ulceração ausente (n = 34 = 79,07%)	10 (29,41%)	24 (70,59%)	0,052	Não realizada**
Regressão presente (n = 14 = 32,56%)	4 (28,57%)	10 (71,43%)	NS	NS
Regressão ausente (n = 29 = 67,44%)	6 (20,69%)	23 (79,31%)	NS	NS
Satelitose presente (n = 2 = 4,65%)	0	2 (100%)	NS	Não realizada**
Satelitose ausente (n = 41 = 95,35%)	10 (24,39%)	31 (75,61%)	NS	Não realizada**

Análise univariada e multivariada. p < 0,05 = estatisticamente significativo.

NS – não estatisticamente significativo. (*) – Cinco pacientes (11,63%) não tinham idade informada, dois (4,65%) não tinham a localização e 16 (37,21%) não tinham evolução clínica, informação dos prontuários. (**) - A análise multivariada não pode ser feita, pois existem grupos com resultado igual a zero. p - variável estatística significativa quando menor que 0,05. ⁽¹⁾ A média de idade dos 43 pacientes foi de 62,2 anos. A média de idade do grupo > 60 foi de 68 anos e do grupo < 60 foi de 49 anos. ⁽²⁾ No grupo dos melanomas finos, a média do índice de Breslow foi de 0,58 mm e a média do índice de Breslow no grupo de melanomas grossos foi de 3,09 mm com p < 0,0001. ⁽³⁾ A média do índice de Breslow dos melanomas Clark II foi 0,71 mm, nos Clark III foi 1,53 mm e nos Clark IV foi 4,32 mm, com p < 0,0001. ⁽⁴⁾ O número médio de mitoses no grupo > 4 foi de 12,10 e no grupo > 4 foi de 1,73 com p < 0,0001.

A média do índice de Breslow foi de 0,78 mm nos casos classificados como TIL B e de 2,12 mm naqueles casos de TIL N, mostrando uma tendência de relevância estatística (p = 0,059). Corroborando estes achados, notou-se, ainda, que há maior número de melanomas grossos entre aqueles classificados como TIL N (p = 0,0058). Ainda com relação ao índice de Breslow, observou-se que este é estatisticamente maior entre os casos com ulceração (p = 0,006) e, além disso, corroborando com estes resultados, os casos com ulceração são bem mais comuns entre os melanomas classificados como grossos (p = 0,001). Ainda nesta linha de raciocínio, observa-se na tabela 1, que a recíproca é verdadeira, isto é, os casos de melanomas grossos são predominantemente TIL N (95,24%), ao passo que os casos de melanomas finos se distribuem mais homoganeamente quanto ao padrão do TIL, sendo que estes dados são estatisticamente significativos tanto na análise uni (p = 0,010) como multivariada (p = 0,024).

Com relação ao nível de Clark, o padrão N foi mais prevalente nos casos com Clark III e IV com 77,78%, sendo estatisticamente significativo na análise multivariada (p = 0,036).

A média de mitoses nos melanomas finos é de 1,95 por CGA e nos grossos é de 6,43 por CGA (p = 0,001). Além disso, a média

de mitoses para o nível de Clark II é de 1,38 por CGA, para o nível III é de 4,44 e para o IV é 8,44 (p = 0,001), isto é elas são tanto mais numerosas quanto maior o nível de Clark (p = 0,006). Ainda com relação ao número de mitoses por CGA, observou-se que estas são bem mais numerosas nos casos ulcerados (média de 10,44 mitoses por CGA) do que nos casos sem ulceração (média de 2,47 mitoses por CGA), com p = 0,007. Corroborando com estes resultados, o grupo classificado como > 4 mitoses por CGA tem maior número de casos ulcerados (p = 0,02). Além disso, o grupo classificado como > 4 mitoses por CGA tem índice de Breslow médio de 3,74 mm e o grupo classificado como < 4 mitoses por CGA tem índice de Breslow médio de 1,23 mm, com p = 0,002. Corroborando estes dados, o grupo classificado como > 4 mitoses por CGA tem mais melanomas grossos (p = 0,003). Os anticorpos CD3, CD20, CD4, CD8, CD25 e CD57 foram relacionados com todas variáveis deste estudo. Dentre todas as variáveis estudadas, somente apresentaram resultados significativos as seguintes correlações: localização do tumor, classificação do índice de Breslow em fino ou grosso, nível de Clark, presença ou não de ulceração, padrão de TIL se *brisk* ou *nonbrisk* e evolução clínica, como demonstram as tabelas 2 e 3.

Tabela 2 – Correlação entre anticorpos com a localização, classificação e índice de Clark.

Anticorpos	Localização			Classificação do Índice de Breslow			Nível de Clark			p
	TCP Média	MM Média	p	Fina Média	Grossa Média	p	II	III	IV	
CD3		NS			NS				NS	
CD20		NS		28,4091	40,476	0,0128	28,125	36,1111	41,6667	0,0761
CD4		NS		34,523	27,3810	0,0149			NS	
CD8	47,9167	35,7143	0,027		NS				NS	
CD25	1,7087	0,89714	0,028		NS				NS	
CD57		NS		15,6573	7,5358	0,0085			NS	

TCP = melanoma de tronco, cabeça e pescoço; MM = melanoma de membros; Fina = lesão com menos de 1 mm; Grossa - lesão com mais de 1 mm. NS = valor de p não significativo; p = variável estatística significativa quando menor que 0,05.

Tabela 3 – Correlação entre anticorpos com a presença de ulceração, infiltração linfocitária e com a taxa de sobrevida.

Anticorpos	Ulceração			Padrão do TIL			Sobrevida			p
	Ausente	Presente	p	<i>Brisk</i>	<i>Nonbrisk</i>	p	MC	VC	VS	
CD3		NS			NS				NS	
CD20		NS			NS				NS	
CD4		NS			NS				NS	
CD8		NS			NS				NS	
CD25		NS			NS				NS	
CD57	13,27	6,36	0,032	16,82	10,22	0,011	7,63	26,34	13,07	0,072

MC = paciente que morreu com neoplasia; VC = paciente vivo com neoplasia; VS = paciente vivo sem neoplasia; NS = valor de p não significativo; p - variável estatística significativa quando menor que 0,05.

Os tumores de cabeça-tronco-pescoço apresentam uma prevalência de linfócitos TCD8+ ($p = 0,02$) e TCD25+ ($p = 0,02$) quando comparados aos tumores de membros superiores e inferiores. Os tumores de espessura grossa apresentam uma proporção maior de linfócitos BCD20+ ($p = 0,01$) quando comparados aos de espessura fina. Já os tumores de espessura fina apresentam maior concentração de linfócitos TCD4+ ($p = 0,01$) e CD57+ ($p = 0,008$) quando comparados aos de espessura grossa. Os tumores com índice de Clark II, III e IV apresentam níveis crescentes de expressão de linfócitos BCD20+ ($p = 0,07$). Os tumores sem ulceração apresentam maior número de linfócitos CD57+ ($p = 0,03$) quando comparados àqueles com ulceração. Já com relação à infiltração linfocitária, os tumores TIL B apresentam mais linfócitos CD57+ ($p = 0,01$) que os casos TIL N. Além disso, a presença de linfócitos CD57+ está relacionada com maior sobrevida ($p = 0,07$).

DISCUSSÃO

Quando se correlacionou a idade dos pacientes com a presença ou não de ulceração, ocorreu uma tendência de maior número de casos ulcerados em pacientes com mais de 60 anos, indicando pior prognóstico³.

Houve predomínio de lesões em região de cabeça-tronco-pescoço no sexo masculino sendo que esta distribuição foi muito mais homogênea no sexo feminino. Este fato pode indicar um pior comportamento biológico no sexo masculino. Além disso, o índice de Breslow das lesões de cabeça é estatisticamente superior quando comparado ao pescoço, tronco ou membros, denotando comportamento biológico mais agressivo nesta localização, dados estes observados em vários estudos⁶⁻⁸.

Os fatores prognósticos independentes mais poderosos para melanomas cutâneos são o índice de Breslow e a presença de ulceração. Já o TIL representa a resposta imune às células de melanoma e esta resposta é caracterizada na literatura como acentuada, leve ou ausente^{4,5}. No presente estudo o TIL se correlacionou inversamente com altos índices de Breslow e com a presença de ulceração, tendo, no caso do índice de Breslow, valor prognóstico isolado. Além disso, a espessura do índice de Breslow foi diretamente proporcional à ulceração, isto é, quanto mais grossos os melanomas maior a tendência a ulceração ($p = 0,006$).

O índice de Breslow nos casos TIL B foi relativamente menor do que naqueles casos TIL N, ($p = 0,059$), isto é o TIL diminuía conforme o índice de Breslow aumentava ($p = 0,010$ na análise univariada e $0,024$ na análise multivariada), além de haver maior número de melanomas grossos entre os casos TIL N ($p = 0,0058$). Todos estes dados estão de acordo com estudos que encontraram relação inversa entre densidade do TIL e profundidade da invasão tumoral^{3,9}.

Avaliando a ulceração em comparação com o TIL, houve tendência de diferença entre os melanomas ulcerados e os sem ulceração no que se refere ao padrão do TIL ($p = 0,052$). Nos ulcerados o TIL foi considerado em 100% deles como *nonbrisk*, enquanto que nos melanomas sem ulceração este predomínio não ocorreu. Estudos têm mostrado que a incidência de ulceração no melanoma cresce com o aumento da espessura tumoral. Não há estudo específico correlacionando o TIL com a ulceração. Entretanto, como a ulceração está diretamente relacionada com o Breslow, e este sim tem relação inversa com a densidade do TIL, os achados de ausência de TIL *brisk* nos melanomas ulcerados estariam coerentes com a distribuição habitual do TIL nos melanomas mais grossos e também poderiam indicar que a perda da cobertura epi-

dérmica nestes casos estaria relacionada à menor resposta imune tumoral. Outro dado que corrobora com isso é a presença de maior número de mitoses em tumores ulcerados^{10,11}.

Com relação ao nível de Clark, ele se correlacionou diretamente com o índice de Breslow, como era de se esperar, e sendo assim, se correlacionou inversamente com o padrão do TIL ($p = 0,036$), isto é, quanto maior o Clark, menor TIL (padrão *nonbrisk*)⁵.

O número de mitoses está associado com pior prognóstico, apresentando elevação de sua taxa em tumores com maior índice de Breslow, quanto maior o índice de Clark e na presença de ulceração⁹. Para melhor avaliar essa variável, foi usado como valor de corte a presença de 4 mitoses. Pode-se justificar essa divisão analisando a taxa de mitose nesses grupos por CGA. A taxa média de mitose no grupo < 4 foi de 1,72 e no grupo > 4 foi 12,1 com $p < 0,0001$. Neste estudo, média de mitoses nos melanomas finos foi menor que nos grossos ($p = 0,001$). Além disso, as mitoses foram bem mais numerosas quanto maior o nível de Clark ($p = 0,006$); também bem mais numerosas nos casos ulcerados ($p = 0,007$). Corroborando estes resultados, o grupo classificado como > 4 mitoses por CGA teve maior número de casos ulcerados ($p = 0,02$), maior índice de Breslow ($p = 0,002$) e, sendo assim maior número de melanomas grossos ($p = 0,003$).

Avaliando a presença de satelitoses, esteve presente com uma média de Breslow de 7,64 e ausente com uma média de 1,52. Notou-se diferença acentuada entre os dois grupos, indicando que tumores de maior espessura apresentam pior prognóstico. Além disso, estes tumores apresentam mais satelitose microscópica, fator que piora ainda mais o prognóstico¹⁹.

O comportamento biológico do TIL pode não ser uniforme para um mesmo melanoma. Pensando nesta hipótese, Yazdi e col.¹² estudaram 56 melanomas cutâneos primários utilizando uma técnica de microdissecção com captura a laser para isolar diferentes classes de TIL objetivando determinar quando o melanoma primário era infiltrado somente por um simples clone ou quando os antígenos associados ao tumor poderiam atrair várias populações de células T. Como a clonalidade do receptor de células T (TCR) é um instrumento útil para demonstrar a clonalidade de células T, foram analisadas as lesões quanto a rearranjos do gene de cadeia γ TCR. Evidenciaram diferentes clones de células T em várias regiões de um mesmo melanoma primário. Seus resultados trouxeram uma nova luz no paradoxo de como pode haver grandes TIL tanto em áreas de regressão tumoral como em áreas de progressão tumoral de um mesmo melanoma maligno¹⁴. Como foi previamente mostrado que diferentes populações de células T têm diferentes efeitos no crescimento tumoral^{15,16}, os dados obtidos por Yazdi e col.¹² sugerem que diferentes tipos de TIL podem tanto inibir como promover o crescimento do melanoma em diferentes áreas do tumor.

Para estabelecer o valor prognóstico das células do sistema imune que infiltram o melanoma, Piras e col.¹³ avaliaram a distribuição e densidade de subtipos de linfócitos T, macrófagos e células dendríticas em amostras de melanoma cutâneo primário de 47 pacientes com melanoma estágio I e II de acordo com o sistema de estadiamento da AJCC. Realizaram uma avaliação quantitativa de células CD8, CD4, CD68 e HLA-DR em áreas selecionadas da base do melanoma em fase de crescimento vertical. Quando possível; estas células foram contadas e os valores médios foram

correlacionados com sobrevida em uma análise estatística. Foram contadas células CD8+ na base da fase de crescimento vertical dos melanomas e classificados os tumores em grupos de alto, moderados e baixo nível de linfócitos. É interessante notar que houve diferença significativa de sobrevida em 5 anos entre os indivíduos dos grupos de alta (78,8% de sobrevida), moderada (44,4% de sobrevida) e baixa (25% de sobrevida) densidade de linfócitos T CD8+ nas séries de melanoma, sem qualquer relação com outras variáveis clínicas. Estes achados implicariam que a presença de infiltração linfocitária por linfócitos CD8+ pode ser um importante fator prognóstico independente. A presença de mais de 100 linfócitos CD8 aumentaria a taxa de sobrevida significativamente e levaria a um melhor prognóstico, confirmando a atividade antitumoral dos linfócitos T no melanoma. Além disso, estudos recentes avaliaram o papel da associação da positividade CD4 e CD8, observando a expressão maior de IL-4, IL-5 e IL-13. Esse padrão atua na expressão tumoral e apresenta uma resposta ao tratamento com imunomoduladores^{20,21}.

Os linfócitos exercem um papel central providenciando a especificidade do reconhecimento imune. Inúmeros estudos ao longo dos anos estabeleceram que a imunidade celular – aquela exercida pelos linfócitos T – é particularmente relevante para a imunologia tumoral^{17,18}. Hussein e col.¹⁹ observaram preponderância de células T em relação a células B nos TIL de sua série de 76 lesões melanocíticas.

Nesse estudo, tanto os melanomas grossos como os finos tiveram contagem alta de linfócitos CD3+. Não se obteve diferença significativa nas contagens de células CD3+ quando comparados os TIL *brisk* e *nonbrisk* dos melanomas grossos. Nos melanomas finos o padrão de contagem alta de linfócitos CD3+ se manteve. Estes dados não foram acompanhados de significância estatística (Tabelas 2 e 3).

Os tumores grossos apresentaram uma resposta predominante humoral, com a presença significativamente maior de CD20 ($p = 0,01$). Esses dados estão de acordo com a maior concentração desse marcador em tumores Clark IV. Os tumores finos apresentam resposta predominante celular, com uma concentração significativamente maior de linfócitos TCD4+ ($p = 0,01$). Além disso, os tumores finos apresentaram maior concentração de linfócitos CD57+ ($p = 0,008$), que está relacionado com um melhor prognóstico (Tabelas 2 e 3).

Em relação à localização do tumor, observou-se diferença expressiva entre os padrões de resposta imune. Os tumores centrais apresentam maior resposta celular que os tumores periféricos, com uma concentração maior de linfócitos TCD8+ ($p = 0,02$) e de linfócitos TCD25+ ($p = 0,02$). Isto podia indicar uma melhor resposta imune aos melanomas centrais. Entretanto em relação à sobrevida, não houve diferença com relação ao número de linfócitos CD57+, podendo estar associado ao fato que tumores centrais serem predominante *nonbrisk*, tendo baixa infiltração linfocitária tumoral (Tabelas 2 e 3).

Foi avaliada também a presença das células *natural killers* nas amostras estudadas através da marcação com anticorpo anti-CD57, mostrando importante relação com prognóstico e sobrevida. A presença de uma concentração elevada deste marcador é encontrada em amostras de pacientes vivos e baixa em amostras de pacientes que foram a óbito. Tendo em vista que não foi

determinado o tempo (em anos) de vida dos pacientes vivos com tumor, deve-se considerar a média de 13,07 anos em pacientes vivos sem tumor como um dado relevante e que mostra uma tendência em relação à sobrevida ($p = 0,07$). Esse padrão foi observado em outros estudos, sendo consideradas células *natural killers* do tipo II e o padrão CD4 e CD8 como os marcos reguladores da resposta tumoral, devido ao padrão de expressão de interleucinas. A principal interleucina envolvida seria a IL-2, apresentando um melhor prognóstico e uma resposta eficaz ao uso de imunomoduladores²⁰⁻²².

O padrão de resposta imune baseada em linfócitos T no TIL foi observado em outras pesquisas, corroborando com os resultados deste estudo. A partir dessa observação, novas terapias têm surgido, com o uso de imunomoduladores e com o transplante autólogo de infiltrados linfocitários para tumores metastáticos de difícil seguimento. Os resultados parciais mostram eficácia dessas abordagens e tendem a se concretizar como futuras opções terapêuticas²³⁻²⁵.

CONCLUSÃO

Tumores centrais são de pior prognóstico, com maior resposta imune humoral (predominância de linfócitos BCD20+) e mais prevalente no sexo masculino. Os tumores grossos são de pior prognóstico, estão associados com o padrão *nonbrisk*, com maior taxa de mitoses, com maior incidência de satelitoses e com predomínio de ulceração. A presença de ulceração ocorreu em maior número de vezes em pacientes com uma faixa etária mais elevada. Os tumores finos são de melhor prognóstico e apresentam uma maior resposta imune celular (predominância de linfócitos TCD4+ e CD57+).

REFERÊNCIAS

- Ricaniadis N, Katakis A, Agnantis N, et al. Long-term prognostic significance of HSP-70, c-myc and HLA-DR expression in patients with malignant melanoma. *Eur J Surg Oncol*. 2001;27(1):88-93.
- Veronesi U. *Melanoma: diagnosi e trattamento specialistico*. 1ª ed. Milano: Masson; 2000. p. 15.
- Larsen TE, Grude TH. A retrospective histological study of 669 cases of primary cutaneous malignant melanoma in clinical stage I. The relation between the tumor-associated lymphocyte infiltration and tumor age and sex, tumor cell type, pigmentation, cellular atypia, mitotic count, depth of invasion, ulceration, tumor type and prognosis. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1978;86(6):523-30.
- Elder DE, Guerry D 4th, VanHorn M, et al. The role of lymph node dissection for clinical stage I malignant melanoma of intermediate thickness (1.51-3.99 mm). *Cancer*. 1985;56(2):413-8.
- Clark WH Jr, Elder DE, Van Horn M. The biologic forms of malignant melanoma. *Hum Pathol*. 1986;17(5):443-50.
- Schulchter L, Schultz DJ, Synnestvedt M, et al. A prognostic model for predicting 10-year survival in patients with primary melanoma. The pigmented Lesion Group. *Ann Intern Med*. 1996;125(5):369-75.
- Masback A, Olsson H, Westerdahl J, et al. Prognostic factors in invasive cutaneous malignant melanoma: a population-based study and review. *Melanoma Res*. 2001;11(5):435-45.
- Slingluff CL Jr, Reintgen D. Malignant melanoma and the prognostic implications of pregnancy, oral contraceptives, and exogenous hormones. *Semin Surg Oncol*. 1993;9(3):228-31.
- Mihm MC Jr, Clemente CG, Cascinelli N. Tumor infiltrating lymphocytes in lymph node melanoma metastases: a histopathologic prognostic indicator and an expression of local immune response. *Lab Invest*. 1996;74(1):43-7.
- Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the *American Joint Committee on Cancer* melanoma staging system. *J Clin Oncol*. 2001;19(16):3622-34.
- Balch CM, Wilkerson JA, Murad TM, et al. The prognostic significance of ulceration of cutaneous melanoma. *Cancer*. 1980;45(12):3012-7.
- Yazdi AS, Morstedt K, Puchta U, et al. Heterogeneity of T-cell clones infiltrating malignant melanomas. *J Invest Dermatol*. 2006;126(2):393-8.
- Piras F, Colombari R, Minerba L, et al. The predictive value of CD8, CD4, CD68 and human leukocyte antigen-D-related cells in the prognosis of cutaneous malignant melanoma with vertical growth phase. *Cancer*. 2005;104(6):1246-54.
- Thor Straten P, Guldberg P, Moerch U, et al. Anti-melanocyte T cell responses - methodology versus biology. *J Invest Dermatol*. 2000;114(4):738-9.
- Egeter O, Mocikat R, Ghoreschi K, et al. Eradication of disseminated lymphomas with Cp-G-DNA activated T helper type 1 cells from nontransgenic mice. *Cancer Res*. 2000;60(6):1515-20.
- Mocikat R, Braumüller H, Gumy A, et al. Natural killer cells activated by MHC class I (low) targets prime dendritic cells to induce protective CD8T cell responses. *Immunity*. 2003;19(4):561-9.
- Janeway CA Jr, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol*. 2002;20:197-216.
- Diefenbach A, Raulat DH. The innate immune response to tumors and its role in the induction of T-cell immunity. *Immunol Rev*. 2002;188(1):9-21.
- Hussein MR, Elhers DA, Fadel SA, et al. Immunohistological characterization of tumour infiltrating lymphocytes in melanocytic skin lesions. *J Clin Pathol*. 2006;59(3):316-24.
- Desfrancois J, Aubry AM, Vignard V, et al. Double positive CD4CD8 ab T cells: a new tumor-reactive population in human melanomas. *Plos One* 2010;5.
- Chapuis AG, Thompson JA, Margolin KA, et al. Transferred melanoma-specific CD8+ T cells persist, mediate tumor regression, and acquire central memory phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(12):4592-7.
- Konjevic G, Jurisic V, Jovic V, et al. Investigation of NK cell function and their modulation in different malignancies. *Immunol Res*. 2012;52(1-2):139-56.
- Jacobs JF, Nierkens S, Figdor CG, et al. Regulatory T cells in melanoma: the final hurdle towards effective immunotherapy? *Lancet Oncol*. 2012;13(1):e32-42.
- Lebbe C, McDermott DF, Robert C, et al. Ipilimumab improves survival in previously treated, advanced melanoma patients with poor prognostic factors: subgroup analyses from a phase III trial. *Ann Oncol*. 2010;21(Suppl 8):401.
- Rosenberg SA, Yang JC, Sherry RM, et al. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clin Cancer Res*. 2011;17(13):4550-7.

Fibrilação atrial em pacientes crônicos em hemodiálise*

Atrial fibrillation in chronic hemodialysis patients

Luis Alberto Batista Peres¹, Alcirley de Almeida Luiz², Mariana Costa Espiga³, Camila Sartor Spivakoski⁴

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

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Fibrilação atrial (FA) é a forma mais comum de arritmia na prática clínica e está associada com o aumento da mortalidade e morbidade cardiovascular em pacientes em programa de diálise. O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência da FA em uma unidade de hemodiálise.

MÉTODO: Estudo epidemiológico, retrospectivo, com 168 pacientes de uma unidade de diálise no Oeste do Paraná, realizado em fevereiro de 2011. Todos os pacientes estavam em programa de hemodiálise. Dados clínicos e laboratoriais foram obtidos. Foram realizados eletrocardiogramas em todos os pacientes. Para comparar as variáveis foram usados os testes Qui-quadrado, *t* de Student e Exato de Fisher. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS: A prevalência da FA foi de 4,2%. Quando comparados os pacientes com e sem FA, homens e idosos foram mais frequentes no grupo com FA ($p < 0,05$).

CONCLUSÃO: Este estudo demonstrou baixa prevalência de FA na população em hemodiálise. Sexo masculino e pessoas de idade avançada foram mais frequentes no grupo com FA.

Descritores: Arritmia, Doença renal crônica, Fibrilação atrial, Hemodiálise.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Atrial fibrillation (AF), the most common sustained arrhythmia in clinical practice, is associated with increased mortality and cardiovascular morbidity both in nonuremic and in chronic kidney diseases (CKD) patients. The aim of this study was to assess the prevalence of AF in hemodialysis (HD) patients.

METHOD: A cross-sectional, retrospective epidemiological study with 168 CKD patients of a dialysis unit in the West of the state of Paraná was performed in February 2011. At the time of the study, all patients were undergoing a hemodialysis program. Clinical and laboratory data were obtained. Electrocardiogram (ECG) was performed in all patients. In order to compare the variables, the following tests were used Chi-square, Student's *t* and Fishers Exact. A *p* value < 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS: The prevalence of AF was 4.2%. When patients with and without AF were compared, male and elderly people were more prevalent in AF group ($p < 0.05$).

CONCLUSION: We found that AF has a low prevalence rate in the hemodialysis population. Male and elderly people were more frequent in AF group.

Keywords: Arrhythmia, Atrial fibrillation, Chronic kidney disease, Hemodialysis.

INTRODUÇÃO

A fibrilação atrial (FA) é uma arritmia supraventricular em que ocorre uma completa desorganização na atividade elétrica atrial, os átrios perdem a capacidade de contração, e desta forma não geram sístole atrial. O nó sinoatrial é inibido enquanto a FA persistir. Pode ser classificada em quatro tipos: inicial, paroxística, persistente e permanente. A inicial refere-se à primeira vez em que é feito o diagnóstico ou ao diagnóstico de novos episódios, a paroxística é aquela que termina espontaneamente sem ação de fármacos ou necessidade de cardioversão elétrica (normalmente menos de sete dias), a persistente é aquela que se instala e não se interrompe, a menos que seja realizada cardioversão elétrica ou uso de fármacos (normalmente mais de sete dias), a permanente é aquela FA onde as tentativas de reversão falharam ou na qual se fez opção por não tentar a reversão da arritmia¹.

A FA é a arritmia cardíaca sustentada mais frequente. Sua prevalência aumenta com a idade e comumente está associada a doenças estruturais cardíacas, podendo trazer prejuízos hemodinâmicos e complicações tromboembólicas com grandes implicações econômicas e na morbimortalidade da população. Estima-se que a FA

1. Professor Adjunto de Nefrologia do Curso de Medicina da Universidade Estadual do Oeste do Paraná e do Curso de Medicina da Faculdade Assis Gurgacz. Cascavel, PR, Brasil

2. Professor do Internato de Clínica Médica e de Cardiologia do Curso de Medicina da Universidade Estadual do Oeste do Paraná e Coordenador da Residência em Clínica Médica do Hospital Universitário do Oeste do Paraná. Cascavel, PR, Brasil

3. Residente de Clínica Médica do Hospital Universitário do Oeste do Paraná. Cascavel, PR, Brasil

4. Acadêmica do Curso de Medicina da Universidade Estadual do Oeste do Paraná. Cascavel, PR, Brasil.

Apresentado em 21 de maio de 2012

Aceito para publicação em 20 de setembro de 2012

Endereço para correspondência:

Dr. Luis Alberto Batista Peres

R. Vicente Machado, 2687

85813-250 Cascavel, PR.

E-mail: peres@certto.com.br

seja responsável por 33% de todas as internações por arritmias. O envelhecimento da população e o avanço da medicina permitiram o aumento da prevalência de cardiopatias crônicas na população²⁻⁴. A prevalência de FA na população geral é estimada entre 0,4% e 1% e aumenta substancialmente com a idade, podendo atingir a 36,4% em pacientes com mais de 80 anos⁵. A média de idade dos pacientes com FA é de 75 anos sendo que 70% da população com FA encontram-se na faixa etária dos 65 aos 85 anos. A prevalência de FA ajustada para a idade é maior em homens do que em mulheres; entretanto, acima dos 75 anos, 60% dos pacientes com FA são mulheres^{2,6}.

Existem diferentes fatores de risco para a ocorrência de FA. No estudo de Framingham, o desenvolvimento de FA ocorre com o aumento da idade e com a ocorrência de diabetes *mellitus* (DM) hipertensão arterial sistêmica (HAS) e valvopatias. A FA está associada ao aumento do risco de acidente vascular encefálico (AVE), insuficiência cardíaca (IC) e mortalidade total. A taxa de mortalidade é o dobro em relação aos pacientes com ritmo sinusal, e está relacionada com a gravidade da cardiopatia^{3,7}.

A FA é a mais comum arritmia supraventricular em pacientes renais crônicos em terapia de hemodiálise, aumentando o risco cardiovascular nesta população. Idade avançada, tempo de diálise, dilatação atrial esquerda, dentre outros fatores explicam o aumento da prevalência de FA nesta população^{8,9}. Fatores inerentes ao método dialítico podem predispor ao desenvolvimento de arritmias, incluindo a FA, como a elevada ultrafiltração que muitos pacientes são submetidos¹.

A prevalência de FA em pacientes em programa de hemodiálise varia na literatura podendo atingir 36% quando consideradas faixas etárias mais avançadas. Fatores de risco reconhecidos são: idade avançada, sexo masculino, raça branca, obesidade, doença arterial coronariana (DAC), IC, além de DM e valvopatias¹⁰.

Os objetivos deste estudo foram avaliar a prevalência da FA e comparar as características dos pacientes com e sem FA numa população de renais crônicos em programa de hemodiálise.

MÉTODO

Estudo transversal, que analisou os 168 prontuários de pacientes em hemodiálise no mês de fevereiro de 2011 na Renalclin Oeste que atende 25 municípios da região Oeste do Paraná. As vias de acesso vascular utilizadas foram fístula arteriovenosa em braço, antebraço e cateteres venosos. Foram coletados os seguintes dados: idade do paciente, sexo, raça, peso, altura, índice de massa corporal, tempo de diálise, doença de base, fatores de risco para doenças cardiovasculares, dentre eles, história familiar, tabagismo, dislipidemia, HAS, sedentarismo, obesidade, DM, infarto agudo do miocárdio (IAM) prévio, AVE isquêmico prévio, doença arterial periférica, presença de IC congestiva, trombose venosa profunda prévia, revascularização do miocárdio, etilismo, fármacos em uso, exames laboratoriais (cálcio, fósforo, paratormônio, hemograma, potássio, glicemia, ureia pré e pós-hemodiálise e creatinina), eficiência da diálise (KT/V), eletrocardiograma (ritmo, sobrecarga de ventrículo direito e esquerdo, sobrecarga atrial direita e esquerda, bloqueio de ramo direito e esquerdo, alteração da repolarização ventricular, isquemia e área inativa) e radiografia de tórax. As informações foram armazenadas em bancos de

dados do programa Microsoft Excel. Foi calculada a prevalência da FA na população de pacientes em hemodiálise. O paciente foi considerado com portador de FA quando a presença da arritmia foi detectada no eletrocardiograma. Foram analisadas as características dos pacientes que apresentaram FA e comparadas com aqueles sem FA.

A comparação dos grupos por intermédio das variáveis quantitativas foi realizada com os testes *t* de Student e Qui-quadrado para as variáveis categóricas ou o Exato de Fisher nos casos em que a frequência esperada foi menor do que cinco. Adotou-se o nível de significância de 5% em todos os testes estatísticos. As análises foram realizadas no programa estatístico SAS (SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE) (Parecer nº 176/2011-CEP)

RESULTADOS

Foram avaliados os prontuários de 168 pacientes em programa de hemodiálise, sendo 108 do sexo masculino (64,3%), com predomínio de caucasianos (60%). A idade média dos pacientes foi de 54,1 ± 15,6 anos (variando entre 15 e 83 anos) e o tempo de hemodiálise foi de 39,1 ± 19,1 meses (variando entre um e 193 meses). As principais doenças de base foram: HAS em 97 (57,7%), DM em 49 (29,2%) e a glomerulonefrite crônica em 15 (8,9%). A tabela 1 apresenta as principais características gerais dos pacientes estudados.

Tabela 1 – Características gerais dos 168 pacientes com doença renal crônica em hemodiálise.

Variáveis	Frequência	Porcentagem
Sexo		
Masculino	108	64,3
Feminino	60	35,7
Raça		
Branca	102	60,0
Negra	64	38,0
Amarela	2	1,2
Doença de base		
HAS	97	57,8
DM	49	26,2
Glomerulonefrite	15	8,9
Rins policísticos	6	3,6
Outras etiologias	1	1,2

HAS = hipertensão arterial sistêmica; DM = diabetes *mellitus*.

Quanto à presença de comorbidades, foram encontrados 115 (68,04%) casos de HAS, 49 (28,0%) de DM e 55 (32,8%) de dislipidemia. Quanto ao tabagismo, 79 (47%) eram ex-tabagistas e quatro (2,9%) eram tabagistas vigentes. Cinquenta e cinco (32,7%) dos pacientes tinham DAC. Quanto à doença arterial obstrutiva periférica foi encontrada em 34 (29,2); IAM prévio em 31 (18,4%) e AVE isquêmico em 22 (13,0%) pacientes. A prevalência da FA foi de 4,2%.

Quando se comparou os pacientes com FA com aqueles sem FA observou-se que o grupo com FA apresentou predominância do

sexo masculino e idade superior ao grupo controle, diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$). Observou-se também que o grupo com FA apresentou maior incidência de HAS, IAM prévio e AVE prévio, porém sem diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$). Quando se compararam os exames laboratoriais observou-se que o fósforo e o paratormônio foram superiores e o cálcio e o KT/V foram inferiores no grupo com FA, porém sem diferenças estatisticamente significativas. A tabela 2 mostra a comparação entre os dois grupos.

Tabela 2 – Comparação de dados epidemiológicos e laboratoriais entre os pacientes com e sem FA em programa de hemodiálise.

	Com FA (N = 7)	Sem FA (N = 161)	Valor de p
Idade (anos) *	71 ± 16	53 ± 47	0,0024 **
Tempo de início de hemodiálise (meses) *	56 ± 71	39 ± 27	0,535 **
Homens (n - %)	7 (100)	101 (62,7)	0,0044#
Mulheres (n - %)	0 (0)	60 (37,2)	
HAS (n - %)	4 (86)	111 (68,9)	0,463*
DM (n - %)	0 (0)	49 (39,9)	0,295*
Dislipidemia (n - %)	1 (14)	54 (33,5)	0,199*
IAM prévio (n - %)	2 (28)	29 (18)	0,482*
AVE prévio (n - %)	2 (28)	20 (12,4)	0,243*
SVE prévio (n - %)	2 (28)	50 (31)	0,889*
Hemoglobina *	10,7 ± 1,6	10,8 ± 1,6	0,742 **
Ureia pré-hemodiálise *	129 ± 7	149,8 ± 125,6	0,335 **
Cálcio *	9,2 ± 1,3	8,9 ± 3,4	0,924 **
Fósforo *	6,6 ± 3,5	6,1 ± 7,1	0,468 **
Paratormônio *	330,3 ± 603,4	409,1 ± 1563	0,668 **
KT/V *	1,08 ± 0,6	1,21 ± 2,26	0,391 **

* Valores expressos em Média ± DP; ** Teste t de Student; # teste Exato de Fisher; # teste Qui-quadrado; FA = fibrilação atrial; HAS = hipertensão arterial sistêmica; DM = diabetes *mellitus*; IAM = infarto agudo do miocárdio; AVE = acidente vascular encefálico; SVE = sobrecarga ventricular esquerda; KT/V = eficiência da diálise.

DISCUSSÃO

A doença cardiovascular em pacientes com doença renal crônica (DRC) submetido à diálise constitui a principal causa de morte destes pacientes. A importância da FA nesta população tem sido reportada na literatura, sendo uma arritmia muito prevalente, que muitas vezes leva a complicações tromboembólicas, maior número de internações e resulta em maior taxa de mortalidade¹¹. Foi observada prevalência de FA de 4,2%, sendo esta menor do que a encontrada na literatura mundial. Os estudos de Reinecke e col.¹² e Acar e col.¹³ apresentam incidência de 13%, enquanto Tsagalis e col.⁵ observaram prevalência de 23,2% e Atar e col. de 10,9%¹⁴. Houve predomínio do sexo masculino no presente estudo, sendo este dado confirmado pela literatura, chegando a atingir 85% no estudo de Vásquez e col.¹¹ que também mostrou prevalência de FA de 13,6%¹¹. Em estudo brasileiro Bignoto¹⁵ observou baixa prevalência de FA de cerca de 4,5%, dado concorde com o presente estudo.

No presente estudo observou-se idade mais avançada no grupo com FA, dado também confirmado na literatura. Há descrição de aumento progressivo de casos com o avanço da idade, chegando

a 36,4% em pacientes acima de 80 anos assim como ocorre com os pacientes em hemodiálise⁵. A prevalência de FA na população geral é estimada entre 0,4% e 1% e aumenta substancialmente com a idade, sendo inferior à observada na população dialítica⁶. Com relação à presença de comorbidades observou-se que a HAS foi mais prevalente nos pacientes com FA e DM e dislipidemias foram menos prevalente, no entanto estes dados não mostraram diferença estatisticamente significativa. No que se refere à AVE prévio e IAM, a incidência também foi relativamente maior no grupo com FA, no entanto também sem significância estatística. Bignoto e col.¹⁵ observaram que dos oito pacientes com FA, quatro eram hipertensos e dois diabéticos com média de idade de 66 anos.

Muitos estudos demonstraram benefício da anticoagulação oral para a prevenção primária e secundária de AVE em pacientes com FA. Entretanto a maioria exclui pacientes com disfunção renal. Estes pacientes podem apresentar risco aumentado de sangramento e por outro lado um estado de hipercoagulabilidade, que dificultam o manuseio destas situações e a criação de um esquema de estratificação adequado^{12,14}.

Quanto ao KT/V que deve ser superior a 1,2 em pacientes bem dialisados, o mesmo foi inferior no grupo com FA, porém sem diferença estatisticamente significativa.

Limitações deste estudo incluem o fato de ser retrospectivo, não podendo haver uma padronização homogênea ao longo do tempo, limitando o controle de algumas variáveis. Outro aspecto negativo foi o pequeno tamanho da amostra, o que limita o poder estatístico do estudo. O fato da realização de estudo transversal com uma única avaliação pode subestimar a real prevalência da FA nesta população.

Novas perspectivas de melhor monitoramento de arritmias na população em hemodiálise surgem. Um melhor entendimento e observação destas arritmias podem reduzir a elevada mortalidade cardiovascular observada nesta população.

CONCLUSÃO

Observou-se baixa prevalência de FA neste estudo. O sexo masculino e pacientes idosos apresentaram maior frequência desta arritmia. Novos estudos se fazem necessários para um melhor entendimento destes dados.

REFERÊNCIAS

1. Shimada K, Tomita T, Kamijo Y, et al. Hemodialysis-induced P-wave signal-averaged electrocardiogram alterations are indicative of vulnerability to atrial arrhythmias. *Circ J.* 2012;76(3):612-7.
2. Friberg J, Buch P, Scharling H, et al. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. *Epidemiology.* 2003;14(6):666-72.
3. Stewart S, Murphy NF, Walker A, et al. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart.* 2004;90(3):286-92.
4. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation.* 1997;96(7):2455-61.
5. Tsagalis G, Bakirtzi N, Manios E, et al. Atrial fibrillation in chronic hemodialysis patients: prevalence, types, predictors, and treatment practices in Greece. *Artif Organs.* 2011;35(10):916-22.

6. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351(13):1296-305.
7. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1991;22(8):983-8.
8. Genovesi S, Valsecchi MG, Rossi E, et al. Sudden death and associated factors in a historical cohort of chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(8):2529-36.
9. Ansari N, Manis T, Feinfeld DA, et al. Symptomatic atrial arrhythmias in hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2001;23(1):71-6.
10. Wetmore JB, Mahnken JD, Rigler SK, et al. The prevalence of and factors associated with chronic atrial fibrillation in Medicare/Medicaid-eligible dialysis patients. *Kidney Int.* 2012;81(5):469-76.
11. Vásquez E, Sanches-Perales C, Lozano C, et al. Incidence of atrial fibrillation in hemodialysis patients. A prospective long-term follow-up study. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59(8):779-84.
12. Reinecke H, Brand E, Mesters R, et al. Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(4):705-11.
13. Acar G, Akcay A, Dogan E, et al. The prevalence and predictors of atrial fibrillation in hemodialysis patients. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2010;38(1):8-13.
14. Atar I, Konas D, Acikel S, et al. Frequency of atrial fibrillation and factors related to its development in dialysis patients. *Int J Cardiol.* 2006;106(1):47-51.
15. Bignoto LH. Achados eletrocardiográficos em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise. *JBN.* 2012 (no prelo).
16. Genovesi S, Pogliani D, Faini A, et al. Prevalence of atrial fibrillation and associated factors in a population of long-term hemodialysis patients. *J Am Kidney Dis.* 2005;46(5):897-902.
17. Marinigh R, Lane DA, Lip GY. Severe renal impairment and stroke prevention in atrial fibrillation: implications for thromboprophylaxis and bleeding risk. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(12):1339-48.

Perfil epidemiológico de toxoplasmose em gestantes*

Epidemiological profile of toxoplasmosis in pregnant women

Leda das Neves Almeida Sandrin¹, Carolina Cipriani Ponzi², Giovana Binda³, Adines Nardi³

*Recebido da Universidade Comunitária da Região de Chapecó. (UNOCHAPECÓ). Chapecó, SC.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A toxoplasmose apresenta importância pela sua alta prevalência, ampla distribuição, apresentação em imunocomprometidos e gravidade dos casos congênitos, sendo considerada um problema de saúde pública. Considerando a importância na gestação e a escassez de publicações nacionais, é de grande relevância esse estudo que pode auxiliar o planejamento de ações preventivas. Assim, objetivou-se verificar o perfil epidemiológico de toxoplasmose em gestantes em Chapecó nos últimos cinco anos.

MÉTODO: Estudo observacional transversal descritivo. Foram pesquisadas todas as gestantes com diagnóstico definitivo, provável e possível de toxoplasmose atendida na rede pública, que foram encaminhadas para o centro de referência em gestação de alto risco, no período de agosto de 2005 a dezembro de 2009.

RESULTADOS: A prevalência de infecção aguda encontrada no município foi de 0,57 para cada 1.000 gestantes, sendo observada prevalência de 12,7 gestantes com toxoplasmose aguda para cada 1.000 gestantes de alto risco. 1,3% das gestações de alto risco foram por toxoplasmose. A idade das pacientes variou de 14 a 38 anos, com média de idade de 24,1 ± 6,9 anos. 67% das gestantes foram diagnosticadas no 1º trimestre. Em relação às unidades básicas de saúde de origem, houve uma distribuição geográfica periférica; entretanto, sem diferença significativa entre elas. O consumo de salame foi o único fator de risco pesquisado que apresentou relevância neste grupo de pacientes.

CONCLUSÃO: Observou-se prevalência de gestantes com toxoplasmose aguda menor do que em outros estudos. Muitas

gestantes foram encaminhadas sem ter diagnóstico definitivo ou provável da infecção. Ratificou-se a importância de um pré-natal precoce e efetivo.

Descritores: Epidemiologia, Gestação, Toxoplasmose.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Toxoplasmosis is important due to its high prevalence, wide distribution, presentation in immunocompromised patients and severity of congenital cases, being considered a public health problem. Considering the importance in pregnancy and the low number of Brazilian publications, this study is very relevant since it could assist the planning of preventive actions. Thus, we aimed at verifying the epidemiology profile of toxoplasmosis in pregnant women in the city of Chapecó in the last five years.

METHOD: A cross-sectional observational study. All pregnant women diagnosed with definite, probable, and possible toxoplasmosis, seen in public health system units, who were referred to the high risk pregnancy center from August/2005 to December/2009 were surveyed.

RESULTS: The prevalence of acute infection found in the city was 0.57 per 1.000 pregnant women, with a prevalence of 12.7 pregnant women with acute toxoplasmosis for every 1.000 high risk pregnant women being observed. 1.3% of high risk pregnancies were due to toxoplasmosis. The patients' age ranged from 14 to 38 years, with an average of 24.1 ± 6.9 years. Sixty seven percent of pregnant women were diagnosed in the first trimester. When regarding the basic healthcare units, there was a peripheral geographical distribution; however, no significant difference between them was observed. The consumption of salami was the only risk factor studied that had relevance in this group of patients.

CONCLUSION: A prevalence of pregnant women with acute toxoplasmosis lower than in other studies was observed. Many pregnant women were referred without definitive or probable diagnosis of infection. This study reiterated the importance of early and effective prenatal care.

Keywords: Epidemiology, Pregnancy, Toxoplasmosis.

INTRODUÇÃO

A toxoplasmose é uma doença causada pela infecção do parasita intracelular obrigatório *Toxoplasma gondii*¹ que tem os membros da família dos felinos como hospedeiros definitivos ou completos², principalmente os gatos, o homem, mamíferos não felinos e pássaros como hospedeiros intermediários ou incompletos no seu ciclo de vida³.

1. Médica Alergista e Imunologista; Docente do Curso de Medicina da Universidade Comunitária da Região de Chapecó (UNOCHAPECÓ). Chapecó, SC, Brasil

2. Mestre em Ciências Médicas; Médica Infectologista. Docente do Curso de Medicina da Universidade Comunitária da Região de Chapecó (UNOCHAPECÓ). Chapecó, SC, Brasil

3. Acadêmica do Curso de Medicina da Universidade Comunitária da Região de Chapecó (UNOCHAPECÓ). Chapecó, SC, Brasil

Apresentado em 09 de fevereiro de 2012

Aceito para publicação em 28 de setembro de 2012

Endereço para correspondência

Giovana Binda

Av. Getúlio Vargas 110 - N/06

89801-000 Chapecó, SC.

Fone: (49) 8811-3848

E-mail: giobinda@unochapeco.edu.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

Esta infecção é adquirida pela ingestão de carnes cruas e mal cozidas de animais com cistos teciduais ou por ingestão de oocistos encontrados no solo e nos alimentos. A transmissão também pode ocorrer por via transplacentária, transplante de órgãos e transfusão sanguínea. Em humanos imunocompetentes a infecção é assintomática em 80% a 90% dos casos⁴. A frequência da infecção varia de acordo com diversos fatores: faixa etária, hábitos alimentares, padrões culturais e procedência urbana ou rural⁵.

Quanto à frequência de aquisição de toxoplasmose na gestação, ela varia em diferentes países, sendo de um a 14 casos por 1000 gestações⁶. Estudos de toxoplasmose aguda encontraram taxas por 1000 gestações de 0,5 na Suécia⁷, 1,7 na Noruega⁸ e 6,6 em Paris⁹. É importante o reconhecimento da infecção em gestantes devido ao risco de transmissão para o feto². A infecção congênita ocorre em 0,2 a 2 recém-nascidos por 1000 nascimentos⁶.

Sabe-se que essa doença apresenta alta infectividade e ampla distribuição geográfica, sendo considerado um grave problema de saúde pública. Portanto, considerando tais características e a importância de estudos na gestação, aliada à escassez de publicações nacionais sobre esta doença¹⁰ e à carência de informações sobre a frequência de infecções congênitas e perinatais como a toxoplasmose¹¹, foi de grande relevância a realização deste estudo sobre o perfil epidemiológico de toxoplasmose em gestantes.

MÉTODO

Estudo observacional transversal descritivo. Foram pesquisadas as gestantes atendidas nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) do município de Chapecó que foram encaminhadas por toxoplasmose para a Clínica da Mulher, centro de referência em gestantes de alto risco, no período de agosto de 2005 a dezembro de 2009.

Foi verificada a prevalência das gestantes encaminhadas por toxoplasmose no município e selecionadas somente aquelas que apresentaram toxoplasmose aguda, preservando-se a identidade das pacientes. Considerou-se infecção aguda as categorias de diagnóstico definitivo, provável e possível de Lebech e col. com adaptações feitas por Varela¹². Dessa forma, o diagnóstico definitivo referiu-se à soroc conversão da gestante. Diagnóstico provável (resultados associados com IgM positiva) definido como IgG acima de 300 UI/mL; avidéz baixa ou IgG com aumento de três vezes ou mais. Diagnóstico possível (resultados associados com IgM positiva) quando há avidéz intermediária após a 20ª semana gestacional; IgG inferior a 300 UI/mL e somente um exame no momento do parto ou IgG abaixo de 300 UI/mL e apenas um exame durante o pré-natal, após 20 semanas de gestação. Dessa forma, verificou-se a prevalência e traçou-se o perfil epidemiológico. Para tanto, consideraram-se os valores de referência dos laboratórios em que foram feitos os exames sorológicos das pacientes e os critérios de definição de caso de toxoplasmose aguda na gestação. Utilizaram-se dados de prontuários e aplicação de um questionário sobre fatores de risco numa amostra da população estudada. Os dados foram analisados pelo programa estatístico SPSS 17.0 (Statistical Package for the Social Sciences).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Comunitária da Região de Chapecó (UNOCHAPECÓ), sob o protocolo nº 191/2009.

RESULTADOS

Foram encaminhadas ao serviço de referência de gestação de alto risco 102 gestantes com suposto diagnóstico de toxoplasmose. Destas, apenas 27 realmente apresentaram infecção aguda. Assim, a prevalência foi de 0,57 com toxoplasmose a cada 1.000 gestantes, sendo que a estratificação por ano pode ser visualizada no gráfico 1.

A média de casos de 2009 foi superior a dos outros anos com $p < 0,01$. Aproximadamente 20,5% das gestantes encaminhadas apresentaram IgM não reagente. Apenas 14% daquelas com IgM reagente ou duvidoso não realizaram teste de avidéz de IgG, sendo que, das que o fizeram, quase 85% apresentaram avidéz intermediária ou alta.

O perfil das 27 gestantes com toxoplasmose aguda mostrou maior parcela enquadrada na categoria de diagnóstico provável (Tabela 1).

Houve uma distribuição geográfica periférica, mas sem diferença significativa entre as UBS ($p = 0,389$).

A idade das pacientes variou de 14 a 38 anos, com média de $14,1 \pm 6,9$ anos (Gráfico 2).

O diagnóstico de infecção aguda foi feito no primeiro trimestre em 18 das 27 gestantes, o que representou 67% e nenhuma paciente foi diagnosticada no 3º trimestre.

Houve relação estatisticamente significativa entre a idade e o trimestre gestacional de diagnóstico de toxoplasmose aguda com $p < 0,01$. Quanto maior a idade da paciente, mais precoce foi o diagnóstico (Gráfico 3).

O gráfico 4 apresenta a relação estatisticamente significativa entre a idade gestacional de início do pré-natal e de diagnóstico de toxoplasmose aguda. Portanto, quanto mais cedo a gestante iniciou o pré-natal, mais precocemente se fez o diagnóstico.

Os fatores de risco pesquisados foram ingestão de carne crua ou mal cozida, salame, contato com gato, higienização de frutas, ver-

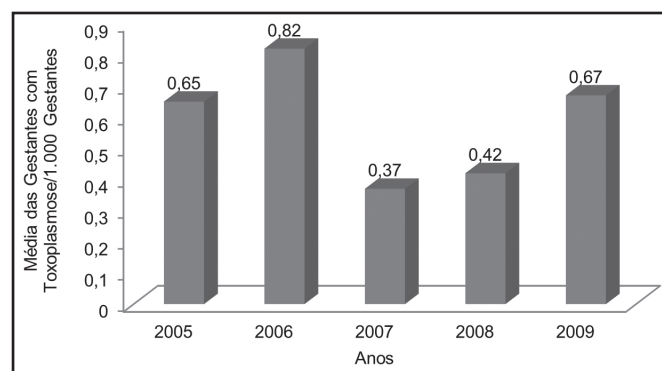


Gráfico 1 - Prevalência de gestantes com toxoplasmose em relação ao total dos pacientes.

Tabela 1 – Frequência de toxoplasmose aguda em gestantes de acordo com categorias diagnósticas (n = 27).

Categorias Diagnósticas	Frequência (n)	%	% Cumulativa
Diagnóstico definitivo	7	25,9	25,9
Diagnóstico provável	19	70,4	96,3
Diagnóstico possível	1	3,7	100
Total	27	100	

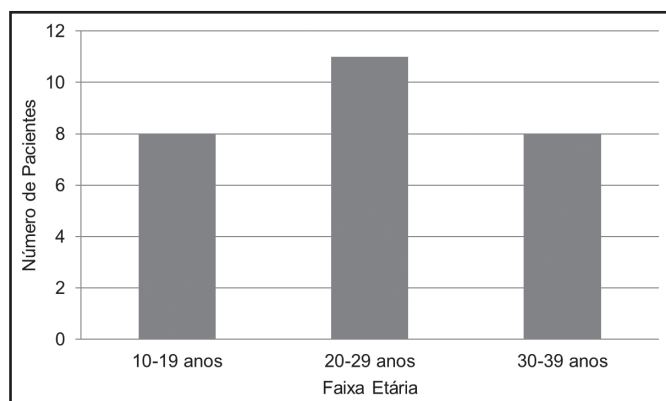
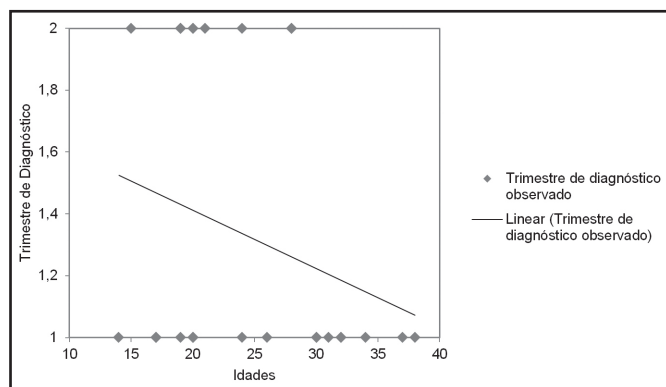
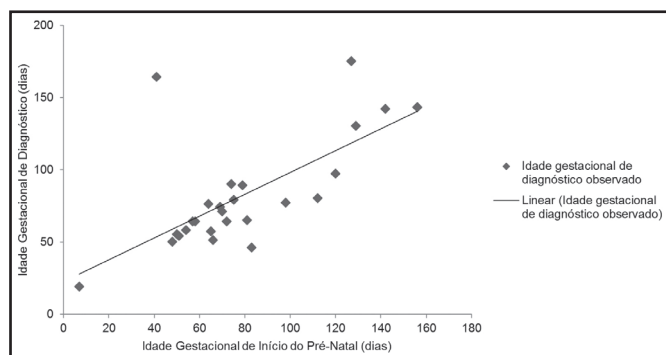


Gráfico 2 - Idade das gestantes com toxoplasmose aguda.

Gráfico 3 - Relação entre idade e trimestre gestacional de diagnóstico ($p < ,01$).Gráfico 4 - Relação entre idade gestacional de início do pré-natal e idade gestacional de diagnóstico ($p < 0,01$).

duras e legumes e fonte de água. Apesar de 66,6% das gestantes negarem a ingestão de carne crua ou mal cozida, 86,6% ingeriram salame e, em sua maioria, cru. Assim, o grande consumo de salame colonial cru (92,7%) foi um dos fatores que mais se destacou. Além disso, 80% das gestantes referiram contato com gato. A ingestão de salame foi o único que apresentou significância estatística ($p = 0,005$). Ingestão de carne crua ou mal cozida ($p = 0,197$), contato com gato ($p = 0,020$) e origem da água ($p = 0,020$) não foram estatisticamente significativos. A comparação não incluiu a higienização de frutas, verduras e legumes, pois todas as pacientes a faziam.

DISCUSSÃO

A prevalência de toxoplasmose aguda encontrada de 0,57/1.000 gestantes foi menor em relação à casuística de outros locais que revelam prevalências de 4,8/1.000 em Porto Alegre¹³, 4,6/1.000 em Sergipe¹⁴ e de 4,2/1.000 no Mato Grosso do Sul⁴. Essa menor prevalência poderia ser justificada por uma subnotificação dos casos e/ou alta soropositividade da população (exposição prévia), bem como pelos diferentes critérios de infecção aguda e métodos diagnósticos dos diversos trabalhos. Dessa forma, comparando-se apenas a prevalência de anticorpos IgM, o município de Chapecó continuou apresentando, ainda assim, menor prevalência do que a dos demais estudos com 0,94 gestantes IgM positivo/1.000. Assim, pode-se pensar, além das justificativas propostas anteriormente, que o município tem um bom controle e acompanhamento das gestantes com toxoplasmose.

Muitas pacientes foram encaminhadas sem apresentar infecção aguda, o que pode demonstrar certa dificuldade no diagnóstico da toxoplasmose. Diversos estudos destacam dificuldades no manuseio por parte do atendimento pré-natal, incluindo a qualidade dos testes diagnósticos e a educação continuada dos profissionais de saúde¹⁵, bem como divergências nas condutas diagnósticas e terapêuticas da toxoplasmose gestacional¹⁶.

Estudos demonstram um aumento da soropositividade com o aumento da idade, isto corrobora que quanto maior tempo de exposição ao agente causal, maior é a prevalência de anticorpos específicos (IgG) para *T. gondii*¹⁷. Contrário a isso, deve-se esperar que as infecções agudas ocorram mais frequentemente em pacientes mais jovens, assim como observado nesta pesquisa. O resultado encontrado foi muito semelhante ao de outros trabalhos como no Mato Grosso do Sul em que a faixa etária das gestantes com IgM reagente variou de 14 a 39 anos com média de $23 \pm 5,9$ anos⁴.

O diagnóstico foi mais precoce quanto maior a idade das pacientes e quanto mais cedo elas iniciaram o pré-natal. Isso mostra a importância do pré-natal à saúde tanto da mulher como do conceito, visto que se refere a um conjunto de procedimentos clínicos e educativos com o objetivo de vigiar a evolução da gravidez e promover a saúde da gestante e da criança¹⁸.

Quanto aos fatores de risco, estudos divergem quanto ao papel da ingestão de carne crua ou mal cozida, sendo que alguns a apontam como principal fator de risco para infecção aguda¹⁹, diferentemente desse e de outros trabalhos que não mostraram relevância significativa²⁰.

Um estudo caso-controle multicêntrico europeu frisou muito a associação significativa das carnes com a infecção aguda, citando o salame¹⁹, fator de risco mais relevante nesse estudo.

Estudo no Rio Grande do Sul apresentou o contato com animais e solo, bem como a ingestão de língua caseira com importante influência na infecção toxoplásmica¹⁷.

Não existe uniformidade quanto à associação entre a toxoplasmose e o convívio com gatos, sendo que nesse estudo não houve essa relação, assim como em outros locais²¹.

CONCLUSÃO

A prevalência de gestantes com toxoplasmose aguda no presente estudo foi de 0,57/1.000 gestantes, sendo uma população jovem.

O grande consumo de salame, principalmente colonial e cru, foi um dos fatores que mais se destacou, sendo o único que apresentou significância estatística ($p = 0,005$) nesta população.

As gestantes do presente estudo receberam acompanhamento e tratamento no serviço de referência do município de Chapecó.

Muitas gestantes foram encaminhadas sem ter diagnóstico definitivo ou provável da infecção, algumas apresentando IgM não reagente, já imunes ou com alta avidéz. Essa parcela pode ter alta representatividade nos encaminhamentos a serviços especializados, sendo extremamente relevante manter educação continuada das equipes multidisciplinares atuantes no pré-natal, com avaliação sorológica correta, evitando erros diagnósticos e sobrecarga ao sistema.

Enfatiza-se a importância de reforçar as medidas educativas para a prevenção da toxoplasmose, através de palestras e orientações no pré-natal. Sugere-se a utilização de um fluxograma para auxílio no diagnóstico e conduta da toxoplasmose nas UBS.

REFERÊNCIAS

1. Kasper LH. Infecções por *Toxoplasma*. In: Fauci AS, (editor). Harrison medicina interna. 14ª ed. Rio de Janeiro: Mc Graw-Hill; 2008. p. 1305-11.
2. Montoya JG. *Toxoplasma gondii*. In: Wilson WR, Sande MA, (editores). Doenças infecciosas: diagnóstico e tratamento. Porto Alegre: Artmed; 2004. p. 818-27.
3. Frenkel JK, Bermudez JEV. Toxoplasmose. In: Veronesi R, Focaccia R (editores). Tratado de infectologia. 4ª ed. São Paulo: Atheneu; 2009. p. 1793-809.
4. Figueiró-Filho EA, Lopes AHA, Senefonte FRA, et al. Toxoplasmose aguda: estudo da frequência, taxa de transmissão vertical e relação entre os testes diagnósticos materno-fetais em gestantes em estado da Região Centro-Oeste do Brasil. Rev Bras Ginecol Obstet. 2005; 27(8):442-9.
5. Contreras MDC, Schenone H, Salinas P, et al. Seroepidemiology of human toxoplasmosis in Chile. Rev Inst Med Trop. 1996;38(6):431-5.
6. Williams KAB, Csott JM, MacFarlane DE, et al. Congenital toxoplasmosis: A prospective survey in the West of Scotland. J Infection. 1981;3(3):219-29.
7. Evengard B, Petersson K, Engman ML, et al. Low incidence of toxoplasma infection during pregnancy and in newborns in Sweden. Epidemiol Infect. 2001;127(1):121-7.
8. Jenum PA, Stray-Pedersen B, Melby KK, et al. Incidence of toxoplasma gondii infection in 35,940 pregnant women in Norway and pregnancy outcome for infected women. J Clin Microbiol. 1998;36(10):2900-6.
9. Remington JS. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p. 205-346
10. Sáfadi MAP, Berezin EN, Farhat CK, et al. Clinical presentation and follow up of children with congenital toxoplasmosis in Brazil. Braz J Infect Dis. 2003;7:325-31.
11. Reiche EMV, Marimoto HK, Farias GN, et al. Prevalência de tripanossomíase americana, sífilis, toxoplasmose, rubéola, hepatite B, hepatite C e da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, avaliada por intermédio de testes sorológicos, em gestantes atendidas no período de 1996 a 1998 no Hospital Universitário Regional Norte do Paraná. Rev Soc Bras Med Trop. 2000;33(6):519-27.
12. Varella IRS. Prevalência de toxoplasmose aguda em gestantes, Incidência de toxoplasmose congênita e desempenho de testes diagnósticos em toxoplasmose congênita [tese]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2007.
13. Varella IS, Canti ICT, Coppini AZ, et al. Prevalence of acute toxoplasmosis infection among 41112 pregnant women and the mother-to-child transmission rate in a public hospital in South Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2009;104(2):383-8.
14. Alves JBA, Oliveira LAR, Oliveira MFB, et al. Prevalência de anticorpos anti-*Toxoplasma gondii* em mulheres grávidas. Rev Enferm UERJ. 2009;17(1):107-10.
15. Bueno WF, Ferreira RG, Silva LB, et al. Difficulties observed in a reference center in the diagnosis and management of pregnant women with toxoplasmosis. Sci Med. 2010;20(1):40-4.
16. Margonato FB, Silva AMR, Soares DA, et al. Toxoplasmose na gestação: diagnóstico, tratamento e importância de protocolo clínico. Rev Bras Saúde Matern Infant. 2007;7(4):381-6.
17. Spalding SM, Amendoeira MRR, Klein CH, et al. Serological screening and toxoplasmosis exposure factors among pregnant women in South of Brazil. Rev Soc Bras Med Trop. 2005;38(2):173-7.
18. Ministério da Saúde. Assistência pré-natal: normas e manuais técnicos. Brasília; 1998.
19. Cook AJC, Gilbert RE, Buffolano W, et al. Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study. BMJ. 2000;321(7254):142-7.
20. Kawasaki ML, Carvalho PN, Lucarevski BR. Atenção à toxoplasmose durante a gestação em população carente do interior do estado de São Paulo. Pediatria. 2006;28(4):242-50.
21. Cademartori BG, Farias NAR, Brod CS. Soroprevalência e fatores de risco à infecção por *Toxoplasma gondii* em gestantes de Pelotas, sul do Brasil. Rev Panam Infectol. 2008;10(4):30-5.

Opinion of hypertensive patients on treatment effectiveness and disease-associated risk factors*

Opinião de pacientes hipertensos sobre efetividade do tratamento e fatores de risco associados à doença

Thiago Chaves Amorim¹, Adriano Souza Tavares¹, Thyago Duavy Ferrer Lima¹, Bruno Roberto Duarte Silva¹, Gilvan Barbosa da Cruz Araújo²

*Received from Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba. João Pessoa, PB.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: To determine population knowledge about systemic high blood pressure (SHBP) and to know about hypertensives' opinion of their blood pressure levels and the effectiveness of blood pressure control they perform. **METHOD:** Cross-sectional study with interviewed volunteers from 18 to 65 years of age, excluding pregnant women; patients' subjective opinions about SHBP and treatment effectiveness were addressed, anthropometric measures were collected, and measurement of blood pressure (BP) was performed. All records were included in the research, being stored and analyzed through PAWS Statistics 18 software, using Odds Ratio and Pearson correlation with 95% confidence interval.

RESULTS: The sampling comprises 365 patients, 43.8% of males, with 29.6% being hypertensive. According to Pearson correlation, the systolic pressure was related to waist circumference (WC) (0.456), body mass index (BMI) (0.428) and neck circumference (0.326), with diastolic blood pressure (DBP) achieving similar relations but in lesser extent. The most statistically significant relations were between SHBP and diabetes (OR = 7.5), high women waist circumference (OR = 4.5) and BMI \geq 30 (OR = 3.0). A correlation was found between patients with high systolic and diastolic BP and their opinion that BP was high (OR = 10.2 and 7.2, respectively). There was a relation between being hypertensive and

having high systolic or diastolic pressure (OR = 5.4 and 3.5, respectively). When asked about the downsides of long-term SHBP, 20.3% could not inform about these consequences.

CONCLUSION: The authors concluded that antihypertensive therapy in this population does not meet the targets proposed by the VI Brazilian Guidelines on Hypertension. The hypertensive patients under treatment believe that their BP is high before having it measured, which was confirmed after the measurement, indicating insecurity and inadequate efficacy of the treatment. The main factors associated with SHBP in this study were, in descending order: WC, weight, BMI, neck circumference, age and blood glucose.

Keywords: Evaluation of the efficacy-effectiveness of interventions, Hypertension, Knowledge, Risk factors.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Mensurar o conhecimento populacional acerca da hipertensão arterial sistêmica (HAS), conhecer a opinião do hipertenso sobre seus níveis tensionais e a eficácia do controle pressórico realizado por eles.

MÉTODO: Pesquisa transversal com entrevistados voluntários entre 18 e 65 anos, excluídas gestantes. Abordaram-se opiniões subjetivas do paciente sobre HAS e efetividade do tratamento, colhidas medidas antropométricas e aferição da pressão arterial (PA). Todas as fichas foram incluídas na pesquisa, sendo armazenadas e analisadas no programa PAWS Statistics 18, utilizando-se Odds Ratio e correlação de Pearson com intervalo de confiança de 95%.

RESULTADOS: Amostra composta por 365 pacientes, 43,8% do sexo masculino, 29,6% hipertensos. De acordo com a correlação de Pearson, pressão arterial sistólica (PAS) obteve relação com circunferência abdominal (CA) (0,456), índice de massa corpórea (IMC) (0,428) e circunferência do pescoço (0,326), tendo a pressão arterial diastólica (PAD) relações parecidas em menores escalas. As relações mais significativas estatisticamente foram entre HAS e: diabetes (OR = 7,5), CA feminina elevada (OR = 4,5) e IMC \geq 30 (OR = 3,0). Houve relação entre os pacientes com PAS e PAD elevadas e opinião de achar que a PA está elevada (OR = 10,2 e 7,2, respectivamente). Existiu relação entre ser hipertenso e estar com a PAS ou PAD (OR = 5,4 e 3,5, respectivamente). Quando perguntados sobre os males da HAS em longo prazo, 20,3% não souberam informar tais consequências.

CONCLUSÃO: A terapêutica anti-hipertensiva na população

1. Graduation Student at Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba (FCM-PB). Member of Liga Acadêmica de Clínica Médica da Paraíba (LACM-PB). João Pessoa, PB, Brazil

2. Pediatric Pneumologist, Auxiliar Professor Pediatrics at Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba (FCM-PB) and Universidade Federal da Paraíba (UFPB). Master in Intensive Care Unit by the Sociedade Brasileira de Terapia Intensiva. João Pessoa, PB, Brazil

Presented on May, 14th, 2012

Accepted on September, 11th, 2012

Conflict of interest: None

Address of correspondence:

Thiago Chaves Amorim
Rua Pastor José Ferreira da Silva, 65 – Bessa
58035-160 João Pessoa, PB.
Phone: +55 (83) 9115-8909
E-mail: thiagochavesamorim@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

estudada está aquém das metas propostas pelas VI Diretrizes de Hipertensão. Os hipertensos em tratamento acreditam que sua PA está elevada antes de aferi-la, o que foi confirmado depois da medição, denotando a insegurança com a terapia e eficácia inadequada do tratamento. Os principais fatores associados à HAS neste estudo foram em ordem decrescente: CA, peso, IMC, circunferência do pescoço, idade e glicemia.

Descritores: Avaliação de eficácia-efetividade de intervenções, Conhecimento, Fatores de risco, Hipertensão.

INTRODUCTION

Systemic blood pressure (SBP) is the most common morbidity in emergency services in our country¹. In some Brazilian cities, the prevalence of SBP varies from around 32% in urban population between 30 and 69 years old, which shows how important and rife such pathology is². Hypertension is considered an independent risk factor for coronary heart disease, stroke, atherosclerosis, retinopathy and nephropathy, and the literature clearly shows that the treatment of arterial hypertension (AH) significantly reduces the risk of cardiovascular complications³.

In an article⁴ conducted in Brazil between January and November of 2005, it was reported that in five European countries analyzed together, the cost of cardiovascular incidents summed up 1.26 billion of Euros a year. In Brazil, in 2007⁵, there were 1.157.509 hospitalizations for cardiovascular disease (CVD) through the SUS (Sistema Único de Saúde), and in November 2009⁵ there were 91.970 hospitalizations for CVD, resulting in a cost of R\$165.461.644.33 (DATASUS), demonstrating that when SBP is left untreated, it becomes a problem both of public health and economy. Other socio-economic consequences of the complications of untreated SBP are: absenteeism, rehabilitation costs, post-disability healthcare costs, withdrawal from social life and leisure, loss of quality of life, and partial or full dependence for self-care, mobility or performing simple tasks and eventually leading to family problems⁶.

Although, in a survey conducted in two basic health units in Ribeirão Preto-SP, 57% of respondents did not know of any way to define what is hypertension, the rest defined what they thought was the pathology and all ended up resembling in their knowledge about the major complications of disease². Although the degree of knowledge about the disease and its complications in the sample studied was acceptable, it does not correlate with the degree of patient compliance with the treatment, with a rate of up to 77% for non-adherents in Brazil. This non-adherence to treatment rise such complications as cerebrovascular accident (stroke), ischemic heart disease, heart failure, renal failure and peripheral vascular ischemia⁶. The same study shows that among adherents, the most associated factor to the disregard of hypertension control was the neglect of the medication schedules.

Thus, we demonstrate the need to measure the common knowledge about SBP, as well as the influence that opinions related to the control of blood pressure of hypertensive patients have in attending to their treatment and effective control of the disease, reinforcing the need to stratify the relation between the existence of such belief and the prevalence of uncontrolled cases, showing possible associations between these two factors.

METHOD

The cross-sectional observational research was made with each individual on May 30, 2011 in the city of João Pessoa-PB, which has 723.514 inhabitants, with demographic characteristics similar to those of most urban cities in Brazil in terms of age, family income (average of R\$890,00) and educational level (7.4 years). We used exclusion criteria such as age (less than 18 and more than 65 years) and pregnancy. The respondents volunteered while attending a health promotion event, having their data collected under consent, and answered an individual form in a proper stall, aided by researchers trained to answer questions on how to fulfill the instruments research, accounting for a 15 minutes response time. There were no refusals and the respondents were informed that there would be no harm or benefit for him if he gave up or carried out filling the form; there were no information relating the patients and their respective answer sheet.

The questionnaire included personal aspects of the patient's opinion about their own condition; if hypertensive, if held control of blood pressure (BP) levels and the frequency of such control, if they thought it was effective or if the disease could kill him in the long term, as well as their weight and height to calculate body mass index (BMI) and BP measurement.

Height was measured with flexible tape measure, attached to a base for its total length. Body weight was measured on standard scales, brand new and approved by INMETRO. BMI was determined by the equation and BP was checked with an INMETRO certified sphygmomanometer. The value considered as normal for BP was below 140/90 mmHg; the BMI followed the World Health Organization recommendations: lower than 18.5 kg/m² for underweight individuals, eutrophia between 18.5 and 24.9 kg/m², 25 to 29.9 kg/m² for overweight, 30 to 34.9 kg/m² for obesity grade I, 35 to 39.9 kg/m² for obesity grade II, and values greater than or equal to 40 kg/m² for morbid obesity. For neck circumference, normal values were considered smaller than 34.2 cm for women and 40.5 cm for men. Waist abdominal circumference (AC) was considered high when it was greater than or equal to 102 cm in men and greater than or equal to 88 cm in women.

All records were included in the survey. These data were considered for statistical analysis. The total number of questionnaires was 365, which were stored and analyzed using the PAWS Statistics 18 software. To compare categorical proportions, the Chi-square was employed when necessary and the odds ratio of the relation was determined; for ordinal variables, we used the Pearson correlation with a 95% confidence interval for both relations.

The study was approved by the Ethics Committee of the Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba (FCM-PB), under the number 004/2011.

RESULTS

The sampling consisted of 365 patients grouped according to gender (43.8% male and 56.2% female), where 29.6% reported being diagnosed with AH, 9.4% were smokers, 8% reported having been diagnosed with diabetes, 42.2% with overweight and 23.2% with obesity (being 16.7% class I obesity, 5% class

Table 1 – Characterization of the sample (n = 365).

Variables	Average	Standard Deviation
Age (years)	43.9	15
Neck circumference (cm)	33.6	3.7
Height (m)	1.63	0.09
Weight (kg)	72	14.9
Abdominal circumference (cm)	89.1	12.7
Body mass index (kg/m ²)	27	5.1
Overall systolic pressure (mmHg)	126.2	17.5
Overall diastolic pressure (mmHg)	82.1	12
Systolic blood pressure in hypertensives (mmHg)	138.5	17.7
Diastolic blood pressure in hypertensives (mmHg)	88.5	13.8
Blood glucose (mg/dL)	114.3	41.7

m = meter; cm = centimeter; kg = kilogram; mmHg = millimeters of mercury; mg/dL = milligram per deciliter; kg/m² = kilograms per square meter.

Table 2 – Variables association with Pearson's R (n = 365).

Variables	Association	r
Systolic pressure	Diastolic pressure	0.735
	Abdominal circumference	0.456
	Body mass index	0.428
	Weight	0.425
	Neck circumference	0.326
	Age	0.313
Diastolic pressure	Blood glucose	0.202
	Systolic pressure	0.735
	Abdominal circumference	0.401
	Body mass index	0.393
	Weight	0.383
	Neck circumference	0.327
	Age	0.165

r = Pearson's R.

II obesity and 1.5% class III obesity). The characteristics of the studied individuals are shown in table 1. By analyzing only the hypertensive patients, the average systemic blood pressure (SBP) found was 138.5 mmHg (standard deviation (SD) = 17.1) and diastolic blood pressure (DBP) 88.5 mmHg (SD = 13.8).

The following questions were asked obtaining the respective results: "You usually drink alcohol?" No: 61.7%, only in weekends: 16.5%, every day: 0.3%, parties and meetings: 19.2% and more than once a week: 2.4%; "Do you have hypertension?" Yes: 29.6% No: 58.1% and does not know: 12.3%; "If hypertensive, do you use antihypertensive medication?" Yes: 26.3%, No: 73.7%; "Do you regularly check your blood pressure?" Yes: 49.1% and No: 50.9%; "Do you think the frequency of your BP checking is adequate?" Yes: 49%, No: 46.4%, and Do not know: 4.6%; "What SBP downsides can you list?" Stroke: 38.7%, ischemic heart disease (IHD) 33.1%, renal failure: 2.4%, other: 5.4% and Do not know: 20.3% and "What is the frequency of BP control in hypertensive patients?" Every 2.7 months (SD = 4.2); 14% checking weekly, 49.5% monthly and 36.4% every two months or more.

Using the Pearson correlation, there were associations between several ordinal variables and SBP and DBP (Table 2). Associations were also made using the Chi-square, which resulted in data shown in table 3.

DISCUSSION

The results in table 1 show that the average SBP (126.2 mmHg) and DBP (82.1 mmHg) of the studied individuals are above the normal BP values proposed by the Brazilian Society of Cardiology, characterizing the group as being mostly at risk for having hypertension or pre-hypertension. Among the hypertensives, the average value (138.5 x 88.5 mmHg) is above the goals proposed by the VI Diretriz Brasileira de Hipertensão (2010). There was a prevalence of 29.6% hypertensive patients with previous medical diagnosis, which is compatible with the prevalence of SBP in the region (between 7.2 and 40.3%)⁷ and in relation to the national average (32.5%)⁵.

Table 3 – List of variables with the associations for the sample (n = 365).

Variables	Associations	p	OR	CI
Systemic arterial hypertension	Has diabetes?	0.000	7.5	3.2-17.5
	High systolic blood pressure	0.000	5.4	3.2-8.9
	Female abdominal circumference ≥ 88cm	0.000	4.5	2.4-8.4
	Blood glucose > 200 mg/dL	0.012	4.3	1.8-5.1
	High diastolic blood pressure	0.000	3.5	2.1-5.8
	Neck circumference > 34.2 in women	0.001	3.6	1.5-8.2
	Body mass index ≥ 25 kg/m ²	0.000	3.6	2.0-6.7
	Body mass index ≥ 30kg/m ²	0.000	3.0	1.8-5.1
	Smokers	0.027	0.3	0.1-0.9
High systolic BP	Thinks that BP is high (before checking)	0.000	10.2	5.9-17.4
	Thinks that needs treatment (after checking)	0.000	7.1	4.2-12.1
High diastolic BP	Thinks that BP is high (before checking)	0.000	7.2	4.3-12
	Thinks that needs treatment (after checking)	0.000	4.9	2.9-8.2

OR = Odds ratio; CI = Confidence interval; BP = Blood pressure.

The Pearson correlation was used to verify a significant association between systolic pressure and two measures: waist AC (0.456) and BMI (0.428), characterizing them as risk factors for high BP and thus to SBP. It also demonstrated the intrinsic relation between the prevalence of SBP with risk factors related to lifestyle already included in the medical literature⁸⁻¹⁰, such as: overweight (Odds Ratio[OR]=3.6), obesity (OR = 3.0), large waist circumference (OR = 4.5) and diabetes mellitus (OR = 7.5). It is known that overweight predisposes to obesity, which often progresses to insulin resistance, leading to compensatory hyperinsulinemia, which may cause hyperactivity and sodium retention, precipitating or exacerbating SHA. SBP and peripheral vasoconstriction eventually lead to decreased blood flow to skeletal muscles, worsening insulin resistance and determining the perpetuation of the vicious cycle¹¹. The highest value Odds Ratio occurred between SBP and diabetes mellitus (OR = 7.5 with CI = 3.2-17.5), which confirms the intrinsic association of the variables that compose the metabolic syndrome (diabetes, hypertension and dyslipidemia) and substantially increases the risk of morbidity and mortality¹² in the referred group. The evidence for an association between these factors and SBP emphasizes the need and importance of treating hypertensive patients with pharmacological therapy and, above all, non-pharmacological, often neglected by the physician and patient, which involves changes in lifestyle, such as exercises, weight control and glucose and blood pressure self-monitoring. Such attitudes are extremely important in preventing the incidence of SBP, since the modification of these factors directly affects BP⁹, besides it is low-cost and has minimal risk actions, which increase the effectiveness of drug therapy, contributing synergistically for glycemic control and to reduce cardiovascular risk¹³.

For hypertensive diagnosed individuals, the OR for having increased blood pressure levels at the time of the checking was greater than the normotensive population (OR SBP = 5.4 and DBP = 3.5), indicating treatment failure and suggesting poor blood pressure control levels. When asked if they felt that their BP was high before the checking by the examiner, participants with SBP showed higher OR (SBP = 10.2 and DBP = 7.2), proving that the hypertensive respondents believed that their blood pressure was high even before measuring it (although being under treatment), confirming the treatment failure, which can be explained by several factors, including: difficulty in following the diet, stress management difficulties, difficulty in taking the appropriate prescribed medications or non-adherence to the treatment because of its chronic nature¹³. This is confirmed by the absence of the use of antihypertensive medications in 11.1% of hypertensive subjects, as 29.6% of them declare their selves hypertensives and 26.3% report making use of drug therapy.

Among all the volunteers, hypertensive patients were more likely to believe they had a high systolic or diastolic pressure just before the measurement (OR = 10.2 and 7.2), and had lower OR when asked if they needed treatment after measuring a higher than average BP (OR SBP = 7.1 and DBP = 4.9), demonstrating that, in the opinion of those patients, the fact of identifying a high BP does not reflect in a compulsory treatment; the reason for that may be the absence of symptoms and late effects caused by the disease¹⁴.

As consequence of untreated SBP, respondents could list: stroke (38.7%) and IHD (33.1%), which was very close to the preva-

lence data recorded by DATASUS regarding Cardiovascular Disease mortality (31.4% stroke and IHD 30%)⁵.

By analyzing the frequency of BP measurement in the patients who declared themselves hypertensive, we found an average check every 2.7 months (SD = 4.2), where 49.5% check their pressure every month and 14% weekly. The suggested interval¹⁵ for ambulatory BP assessments can range from annual to weekly checks, and the criterion for choosing the interval is the SAP and/or DBP values found in the previous medical appointment.

A reliable measure that should be encouraged is the Blood Pressure Self Check (BPSC)¹⁵ or Home Blood Pressure Monitoring (HBPM)⁵, performed by relatives or by the patient himself at home, since HBPM can be performed by semiautomatic arm devices certified by INMETRO with a good reliability for diagnosing hypertension and monitoring therapy response⁵. The suggested HBPM measurement frequency is from 2 to 6 checks during the day, during seven days or more - the choice of the frequency measurement and the number of days is determined by the doctor, according to the purposes.

This study has some inherent limitations, because the diagnosis of SBP were not performed by its authors. It was up to the respondents to declare their previous medical diagnose, which can generate a small discrepancy between the actual number of hypertensive patients and those who said so. The same observation is valid for the data on diabetes mellitus.

CONCLUSION

That antihypertensive therapy for the surveyed sample is below the targets (BP < 130/80) proposed by Brazil's VI Diretrizes de Hipertensão⁷ for patients with high cardiovascular risk or with three or more risk factors. The hypertensives under treatment believe that their BP is elevated before measuring it, which was confirmed after the measurement, showing insecurity with the therapy and inadequate efficacy of the treatment. The main factors associated with SBP in this study were, in descending order: AC, weight, BMI, neck circumference, age and blood glucose.

ACKNOWLEDGEMENTS

We are grateful to professor Gilvan Barbosa da Cruz Araújo, general supervisor of the Liga Acadêmica de Clínica Médica da Paraíba (LACM-PB), for his suggestions, advice and contagious charisma during the Medicine graduation and supervision of the league, making the environment pleasant and suggestive to the academic study; to the interviewed patients for providing the information during data acquisition; to the LACM-PB for all the dedication and effort; to Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba (FCM-PB), for providing the facilities to the LACM-PB in the event of health promotion where data were collected by the members of the league, and especially to the physiotherapist Andre da Rosa Pinho for the support provided during the event.

ACADEMIC LINK

This article is associated to an extension project of the "Liga Acadêmica de Clínica Médica da Paraíba" (LACM-PB).

REFERENCES

1. Lessa I. Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica e da insuficiência cardíaca no Brasil. *Rev Bras Hipertens*. 2001;8(4):383-92.
2. Peres DSV, Magna JM, Atilio L. Portador de hipertensão arterial: atitudes, crenças, percepções, pensamentos e práticas. *Rev Saúde Pública*. 2003;37(5):635-42.
3. Coelho EB, Moysés Neto M, Palhares R, et al. Relação entre a assiduidade às consultas ambulatoriais e o controle da pressão arterial em pacientes hipertensos. *Arq Bras Cardiol*. 2005;85(3):157-61.
4. Andrade PJ, Chagas H, Andrade M, et al. Aspectos epidemiológicos da aderência ao tratamento da hipertensão arterial sistêmica. *Arq Bras Cardiol*. 2002;79(4):375-79.
5. Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1):1-51.
6. Mion Jr D, Machado CA, Gomes MAM, et al. Hipertensão arterial – abordagem geral. Projeto Diretrizes. *Soc Bras Cardiol e Soc Bras Nefrol*. 2002;47(3):221-44.
7. Lessa I. Estudos brasileiros sobre a epidemiologia da hipertensão arterial: análise crítica dos estudos de prevalência. *Informe Epidemiológico do SUS*. 1993;3:59-75.
8. Piccini RX, Victora CG. Hipertensão arterial sistêmica em área urbana no sul do Brasil: prevalência e fatores de risco. *Rev Saúde Pública*. 1994;28(4):261-7.
9. Jardim PCBV, Veiga PCB, Gondim MRP, et al. Hipertensão arterial e alguns fatores de risco em uma capital brasileira. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(4):452-7.
10. Schaan BD, Harzheim E, GUS I. Perfil de risco cardíaco no diabetes mellitus e na glicemia de jejum alterada. *Rev Saúde Pública*. 2004;38(4):529-36.
11. Oliveira AMA, Oliveira AC, Almeida MS, et al. Fatores ambientais e antropométricos associados à hipertensão arterial infantil. *Arq Bras Endocrinol Metab*. **2004;48(6):849-54.**
12. Martinez MC, Latorre, MRDO. Risk factors for hypertension and diabetes mellitus in metallurgic and siderurgic company's workers. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(4):471-9.
13. Baldissera VDA, Paludo D, Moreira NM, et al. Mudanças vivenciadas por hipertensos após o diagnóstico da doença. *Rev Inst Ciênc Saúde*. 2008;26(3):304-9.
14. Pierin AMG, Marroni SN, Taveira LAF, et al. Controle da hipertensão arterial e fatores associados na atenção primária em Unidades Básicas de Saúde localizadas na Região Oeste da cidade de São Paulo. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2011;16(1):1389-400.
15. Alessi A. Automedida da pressão arterial – Opinião do agonista. *Rev Bras Hipertens*. 2008;15(4):196-8.

Perfil epidemiológico dos marcadores sorológicos para vírus da hepatite B dos pacientes atendidos em um laboratório público*

Epidemiological profile of serological markers for hepatitis B patients treated in a public laboratory

Patricia Pollyana Nascimento¹, Silvia Giselle Soares Pinto², Ione Cristina de Paiva Pereira^{2,3}, Maria Rosa Quaresma Bomfim⁴, Marcos Augusto Grigolin Grisotto⁴, Silvio Gomes Monteiro⁴, Patricia de Maria Silva Figueiredo^{2,4}

*Recebido do Departamento de Enfermagem da Universidade CEUMA, São Luis, MA.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A hepatite B é uma doença de distribuição universal que afeta ambos os sexos, podendo ser adquirida por meio de contato sexual, compartilhamento de seringas, exposição ocupacional e transfusão de sangue contaminado. O padrão de transmissão do vírus da hepatite B (VHB) está relacionado com a taxa de prevalência. O objetivo deste estudo foi determinar a prevalência de marcadores do VHB, de acordo com o índice de proteção vacinal.

MÉTODO: A partir dos registros dos exames realizados em um laboratório público do município de São Luís, no ano de 2008, foram pesquisados os resultados para os marcadores de infecção com VHB: o anti-antígeno de superfície do VHB (HBsAg), os anticorpos anti-antígeno do core (anti-HBc) e anti-antígeno de superfície (anti-HBs).

RESULTADOS: Dos 894 pacientes com sorologia positiva para VHB, 5,6% apresentaram marcador sorológico para fase aguda (HBsAg) prevalente em mulheres e pessoas com idade acima de 40 anos. Os anticorpos anti-HBc foram divididos em três tipos: anti-HBc (total), anti-HBc (IgG) e anti-HBc (IgM). Os índices de fase aguda e crônica utilizando estes marcadores foram similares (1,9% e 1,5%, respectivamente), com prevalência em mulheres e em pessoas com mais de 20 anos. O anti-antígeno de superfície anti-HBs foi detectado em 47,3% dos pacientes quando analisado isoladamente, indicando boa cobertura vacinal.

CONCLUSÃO: Os dados do presente estudo indicam baixa prevalência do VHB na população estudada.

Descritores: Hepatite B, Marcadores, Perfil epidemiológico, Sorologia.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Hepatitis B is a disease of worldwide distribution that affects both genders and can be acquired through sexual contact, needle sharing, occupational exposure and transfusion of contaminated blood. The pattern of transmission of hepatitis B virus (HBV) is related to the prevalence rate. The aim of this study was to determine the prevalence of HBV markers according to the rate of vaccine protection.

METHOD: From the patient's records of a public laboratory of the city of São Luis (2008) the prevalence of three HBV infection markers, i.e., hepatitis B virus surface antigen (HBsAg), core anti-antigen (anti-HBc), and surface antigen antibody (anti-HBs) were studied.

RESULTS: Of the 894 patients with positive serology for hepatitis B, 5.6% had prevalence of serologic marker for acute HBsAg in women and people over 40 years of age. The anti-HBc antibodies were divided into three types: anti-HBc (total), anti-HBc (IgG) and anti-HBc (IgM). The rates of acute and chronic use of these markers were similar (1.9% and 1.5% respectively) with the prevalence in women and in people over 20 years. The surface antigens anti-HBs were detected in 47.3% of patients when analyzed alone, indicating good vaccine coverage.

CONCLUSION: The data from this study indicate low prevalence of hepatitis B virus among the studied population.

Keywords: Epidemiological profile, Hepatitis B, Markers, Serology.

INTRODUÇÃO

A hepatite B é uma doença infecciosa viral, contagiosa, causada pelo vírus da hepatite B (VHB), podendo apresentar-se como infecção assintomática ou sintomática. Em pessoas adultas infectadas com o VHB, 90% a 95% se curam; 5% a 10% permanecem com o vírus por mais de seis meses, evoluindo para a forma crônica da doença. Os pacientes com a forma crônica podem apresentar-se em uma condição de replicação do vírus (HBsAg reagente), o que confere maior propensão de evolução da doença para formas avançadas, como a cirrose, ou pode permanecer sem

1. Aluna de Graduação do Curso de Enfermagem da Universidade CEUMA. São Luis, MA, Brasil

2. Bioquímica da Secretaria Municipal de Saúde de São Luís. São Luis, MA, Brasil

3. Aluna do Mestrado em Biologia Parasitária da Universidade CEUMA. São Luis, MA, Brasil

4. Professor Doutor da Universidade CEUMA. São Luis, MA, Brasil

Apresentado em 26 de janeiro de 2011

Aceito para publicação em 28 de agosto de 2012

Endereço para correspondência:

Dra. Patricia de Maria Silva Figueiredo

Av. Josué Montello 01 – Renascença II

65075-120 São Luís, MA.

E-mail: patricia.figueiredo@ceuma.br

replicação do vírus (HBsAg não reagente e anti-HBe reagente), o que confere taxas menores de progressão da doença¹.

Na maioria dos casos, a hepatite B apresenta-se como assintomática ou com sinais e sintomas inespecíficos, como anorexia, náuseas, vômitos, inapetência e dores abdominais, dentre outros. A icterícia raramente está presente (20% dos casos), o que dificulta bastante o diagnóstico. Em cerca de 5% a 10% dos casos de indivíduos adultos evoluem para doença crônica. O critério para considerar a doença como crônica é a sua persistência por seis meses ou mais. A hepatite B crônica poderá evoluir para cirrose hepática e câncer do fígado. A biópsia hepática, quando indicada, é um recurso eficaz nos casos de hepatite B crônica².

Os marcadores sorológicos do VHB são uma importante ferramenta para o diagnóstico da hepatite B. O antígeno de superfície AgHBs é o primeiro marcador a aparecer. A sua persistência no soro por seis meses ou mais caracteriza o estado de portador do vírus, porém não indica replicação de vírions completos, podendo o indivíduo estar assintomático e livre de lesão hepática³.

A transmissão do VHB se faz por via parenteral, e, sobretudo, pela via sexual, sendo considerada doença sexualmente transmissível. A transmissão vertical (materno infantil) também pode ocorrer⁴.

A imunização contra a hepatite B é realizada em três doses, com intervalo de um mês entre a 1ª e a 2ª dose e de seis meses entre a 1ª e a 3ª dose (zero, um e seis meses). Algumas populações como imunocomprometidos, portadores de insuficiência renal em programas de hemodiálise e alguns bebês prematuros, devem fazer uso de esquemas especiais^{1,5}.

As principais finalidades da vacinação contra o VHB são prevenir a doença aguda, impedir a cronificação da hepatopatia e sua evolução para cirrose e/ou hepatocarcinoma e, ainda, contribuir para minimizar a transmissão viral. As características da transmissão do VHB tornam necessário implantar estratégias complexas de vacinação, para que sejam protegidos tanto recém-nascidos quanto adolescentes e adultos. A estratégia utilizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), endossada por praticamente todas as outras organizações oficiais para controlar a infecção pelo VHB, foi a introdução da vacina para todas as crianças ao nascimento⁶. Na atualidade, a hepatite B é considerada um dos mais importantes problemas de saúde pública em todos os continentes. A OMS estima que 2 bilhões de pessoas foram contaminadas pelo VHB em todo o mundo, e, desses, 300 milhões de indivíduos sejam portadores crônicos, e que 2 milhões morram anualmente, vítimas da infecção pelo VHB⁷.

No Brasil, a bacia amazônica é a região de mais alta prevalência

desta infecção e a literatura refere à Região Sul como área de baixa endemicidade, e as regiões Centro-Oeste, Nordeste e Sudeste como áreas de endemicidade intermediária⁸⁻¹⁰.

Segundo a OMS² existem no mundo mais de 350 milhões de portadores crônicos do VHB e ocorrem mais de um milhão de mortes por ano causadas pela progressão da doença para cirrose e carcinoma hepatocelular. Neste sentido, para contribuir com ações de prevenção e controle da doença no município, o presente estudo teve como objetivo caracterizar o perfil epidemiológico dos pacientes com hepatite B, atendidos no Laboratório de Saúde Pública do município de São Luis, MA.

MÉTODOS

Estudo descritivo, retrospectivo, com variáveis quantitativas dos pacientes submetidos à pesquisa de marcadores virais de hepatite atendidos no Laboratório Central de Saúde Pública no período compreendido entre janeiro e dezembro de 2008. Oitocentas e noventa e quatro fichas de investigação epidemiológica dos casos de hepatite B dos residentes no município e as variáveis analisadas foram faixa etária, sexo, marcadores virais de hepatite B. Os dados obtidos foram analisados através do programa BioEstat 5.0. A associação das variáveis classificatórias foi verificada por meio do teste de Qui-quadrado de independência e os resultados apresentados na forma de tabelas. O nível significância aplicado em todos os testes foi de 5%, ou seja, considerou-se significativo quando $p < 0,05$.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade CEUMA, protocolo nº 00192/2009.

RESULTADOS

A tabela 1 mostra os dados demográficos de marcadores de hepatite B, de acordo com o sexo. Todos os marcadores de hepatite B foram mais prevalentes em mulheres ($n = 585 = 65,4\%$).

A multiplicidade de parceiros, o não uso de preservativos e a prática comercial da atividade sexual são conhecidos fatores de associação com as doenças sexualmente transmissíveis e justificam os dados encontrados que condizem com os dados encontrados de fase aguda e fase crônica da doença em mulheres relatados na literatura^{11,12}. Por outro lado a maior concentração do sexo feminino entre os participantes do estudo pode refletir, muito provavelmente, o padrão de utilização das unidades de saúde, com as mulheres se fazendo presentes de modo mais intenso que os homens^{13,14}.

Tabela 1 - Distribuição dos marcadores sorológicos do vírus da hepatite B de acordo com o sexo.

Fase da Doença	Marcadores Sorológicos	Hepatite B		Total (n)
		Homens (n)	Mulheres (n)	
Fase aguda	HBsAg	16	34	50
	Anti-HBc total + anti- HBc IgM	04	13	17
Infecção passada	Anti-HBc IgG	82	138	220
	Anti-HBs + HBc IgG	62	108	170
Fase crônica	HBsAg + Anti-HBc IgG	6	8	14
Vacina	Anti-HBs	139	284	423
	Total	309	585	894

HBsAg = antígeno de superfície do vírus da hepatite B, anti-HBc = anticorpos antiantígeno do core (total, IgG e IgM), anti-HBs = antiantígeno de superfície.

Tabela 2- Distribuição dos marcadores sorológicos do vírus da hepatite B na população estudada de acordo com a faixa etária.

Fases da Doença	Marcadores Sorológicos	Faixa Etária 1*	Faixa Etária 2	Faixa Etária 3	Total (n)
Fase aguda	HBsAg	5	17	28	50
	Anti-HBc total + anti-HBc IgM	0	9	8	17
Infecção passada	Anti-HBc IgG	2	57	161	220
	Anti-HBs + anti-HBc IgG	2	46	122	170
Fase crônica	HBsAg + anti-HBc IgG	1	7	6	14
Vacina	Anti-HBs	56	152	215	423
	Total	66	288	540	894

*Faixas etárias estudadas: faixa etária 1 = 01-19, faixa etária 2 = 20-39, faixa etária 3 = acima de 40 anos; HBsAg = antígeno de superfície do vírus da hepatite B, anti-HBc = anticorpos antiantígeno do core (total, IgG e IgM), anti-HBs = antiantígeno de superfície.

A tabela 2 apresenta a sorologia para o VHB segundo a idade englobando todos os participantes com sorologia positiva para algum marcador de hepatite B. A faixa etária de pessoas com mais de 40 anos foi predominante em relação a todos os marcadores. A prevalência de HBsAg foi igual a 5,5% (50) e concomitância entre anti-HBc total e anti-HBc IgM foi igual a 1,9% (17) sendo ambos indicativos de fase aguda, demonstrando que apenas 7,4% (67) dos indivíduos analisados se encontravam com a doença inicial. Os marcadores indicativos de infecção passada Anti-HBc IgG e Anti-HBs + HBc IgG foram prevalentes em 43,7 % marcando o nível de contato prévio com o vírus.

Na amostragem estudada, 423 pacientes eram anti-HBs positivas e eram anti-HBc negativas, perfil sorológico típico de pessoas vacinadas, demonstrando que a proteção vacinal na amostra estudada é de 47,3% (427 anti-HBs positivas). Estes dados permitem concluir que a vacinação apresentou razoável proporção de cobertura na população em São Luís.

DISCUSSÃO

A infecção pelo VHB é um importante problema de saúde pública em todo o mundo, especialmente entre os países em desenvolvimento. A elevação da prevalência de acordo com a idade (Tabela 2) confirma o padrão de área de baixa circulação viral, onde a raridade ou inexistência de transmissão vertical ocasiona uma distribuição etária característica, com uma positividade que se revela escassa em idades precoces e tende a uma elevação lenta e gradual à medida que aumenta a faixa etária^{11,15,16}.

Os marcadores de fase aguda demonstraram que apenas 7,4% dos indivíduos analisados se encontravam com a doença na fase inicial. Este dado constituiu um achado não esperado, uma vez que os dados da literatura apontam sistematicamente para valores mais elevados do anticorpo anti-HBc total em estudos abrangendo amostras populacionais^{12,16-18}. A associação com o antecedente de hepatite clinicamente diagnosticada, tal como verificada na presente investigação, não é um fato unanimemente apontado na literatura. Assim, a não associação, quando descrita, tem sido explicada pelo fato de que cerca de 50% a 90% dos casos de hepatite B apresentam a doença de forma subclínica, o que conduz à ausência de diagnóstico em altas proporções^{12,16,19}. Outra possível explicação seria a impossibilidade de distinção clínica entre infecções causadas por vírus diferentes, fazendo com que casos de hepatite do tipo A, ocorridos no passado, sejam recordados e referidos genericamente, como se o termo hepatite assumisse caráter

designativo de uma doença única¹⁸. Todavia, outros estudos têm mostrado associação entre antecedente de hepatite e marcadores do vírus B^{12,16}. Ainda hoje a história pregressa de hepatite viral após os 10 anos de idade constitui um dos critérios preconizados pelo Ministério da Saúde do Brasil para rejeição de potenciais doadores de sangue²⁰. De maneira semelhante às outras hepatites, as infecções causadas pelo VHB são habitualmente anictéricas. Apenas 30% dos indivíduos apresentam a forma icterícia da doença, reconhecida clinicamente. Aproximadamente 5% a 10% dos indivíduos infectados cronicam. Porém, a chance de cronificação é de cerca de 70% a 90% na transmissão vertical em gestantes que possuem evidências de replicação viral (HBeAg reagente) e, 10% a 40% naquelas sem replicação do vírus. Cerca de 20% a 25% dos casos crônicos e com evidências de replicação viral evoluem para doença hepática avançada (cirrose)⁴. A persistência na circulação dos antígenos HBs e HBe, dos anticorpos contra o antígeno core do VHB (anti-HBc) e, algumas vezes, de anticorpos contra o antígeno de superfície (anti-HBs), além do DNA viral, representa replicação crônica do VHB, que pode ser acompanhada de lesão hepática progressiva³. Os índices de fase aguda e crônica utilizando marcadores do tipo anticorpos anti-HBc (total, IgG e IgM) foram similares (1,9% e 1,5%, respectivamente) com prevalência em pessoas com mais de 20 anos. De modo geral, a taxa de letalidade dos pacientes internados foi de 0,8% a 2%, podendo aumentar nos indivíduos com mais de 40 anos de idade e ser maior nos casos associados ao VHD. A taxa de mortalidade por hepatite B no Brasil é de 0,6 por 100 000 habitantes⁸⁻¹⁰. Alguns autores^{11,21} consideram um desafio estudar populações onde os mecanismos de transmissão e formas de contágio são desconhecidas e a prevalência do VHB é baixa como a apresentada no presente estudo.

CONCLUSÃO

Os dados do presente estudo oferecem um panorama da prevalência de marcadores sorológicos do vírus da hepatite B entre indivíduos de São Luís, MA demonstrando a baixa prevalência do vírus B e de seus fatores de risco mais conhecidos. Porém a prevalência encontrada de anti-HBs reflete uma boa cobertura vacinal no município. Tal fato reforça a necessidade da repetição de estudos semelhantes, em períodos variados no futuro, que poderão fornecer uma imagem mais acurada da circulação desse agente na comunidade, pois o conhecimento das formas de contágio facilitaria o estudo das variáveis envolvidas no risco de transmissão do

VHB. Todavia, a multiplicidade das formas de exposição, o período de incubação prolongado e a forma assintomática na maioria dos portadores permanecem como desafios no estudo da infecção causada pelo vírus da hepatite B.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de aconselhamento em hepatites virais / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica – Brasília: Ministério da Saúde; 2005.
2. Arraes LC, Sampaio AS, Barreto S, et al. Prevalência de hepatite B em parturientes e perfil sorológico perinatal. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2003;25(8):571-6.
3. Ferreira A, Greca D, Tavares E, et al. Seroepidemiology of hepatitis B and C in Kaingang Indians in the south of Brazil. *Rev Panam Salud Publica.* 2006;20(4):230-5.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. HIV/AIDS, hepatites e outras DST / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica – Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
5. Henedina A, Macedo M, Estrada A. Taxa de cobertura vacinal com imunização para o vírus da hepatite B. *Acta Med Portuguesa.* 2004;17(3):303-8.
6. Silva RSU, Ribeiro SAL, Silveira RP, et al. Avaliação da pré-triagem sorológica para o marcador do vírus da hepatite B (anti-HBc total) em candidatos à doação de sangue no Estado do Acre, 2002. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2006;39(2):179-82.
7. Ferreira CT, Silveira TR. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. *Rev Bras Epidemiol.* 2004;7(4):473-87.
8. Assis SB, Valente JG, Fontes CJ, et al. Prevalence of hepatitis B viral markers in children 3 to 9 years old in a town in the Brazilian Amazon. *Rev Panam Salud Publica.* 2004;15(1):26-34.
9. Souto FJ, Santo GA, Philippi JC, et al. Prevalence of and factors associated with hepatitis B virus markers in a rural population of central Brazil. *Rev Panam Salud Publica.* 2001;10(6):388-94.
10. Chavez JH, Campana SG, Haas P. Panorama da hepatite B no Brasil e no Estado de Santa Catarina. *Rev Panam Salud Publica.* 2003;14(2):91-6.
11. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. *J Hepatology.* 2003;39(1):64-9.
12. Miranda LV, Passos AD, Figueiredo JF, et al. Serological markers of hepatitis B in people submitted to blood testing in health care clinics. *Rev Saude Publica.* 2000;34(3):286-91.
13. Junqueira LAP, Auge APF. Qualidade dos serviços de saúde e satisfação do usuário. *Cad FUNDAP.* 1995;19(1):60-78.
14. Brito FF, Marcelino IV, Forster AC, et al. Pronto-atendimento de adultos em serviço de saúde universitário: um estudo de avaliação. *Rev Adm Pública.* 1998;32(1):47-64.
15. Valente VB, Covas DT, Passos ADC. Marcadores sorológicos das hepatites B e C em doadores de sangue do Hemocentro de Ribeirão Preto, SP. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2005;38(6):488-92.
16. Figueiredo NC, Page-Shafer K, Pereira FEL, et al. Marcadores sorológicos do vírus da hepatite B em mulheres jovens atendidas pelo Programa de Saúde da Família em Vitória, Estado do Espírito Santo, 2006. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2008;41(6):590-5.
17. Coimbra Júnior CEA, Santos RV, Yoshida CF, et al. Hepatitis B epidemiology and cultural practices in Amerindian populations of Amazonia: the Tupí-Mondé and the Xavante from Brazil. *Soc Sci Med.* 1996;42(12):1738-43.
18. Passos AD, Gomes UA, Figueiredo JF, et al. Prevalence of serological markers of hepatitis B in a small rural community of São Paulo State, Brazil. *Rev Saude Publica.* 1992;26(2):119-24.
19. McQuillan GM, Townsend TR, Fields HA, et al. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in the United States. 1976 to 1980. *Am J Med.* 1989;87(3A):S5-10S.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 1376 de 19 de novembro de 1993. Normas técnicas para coleta, processamento e transfusão de sangue, componentes e derivados. *Diário Oficial da União, Brasília, 1993; seção 1. p. 18405-15.*
21. Davis LG, Weber DJ, Lemon SM. Horizontal transmission of hepatitis B virus. *Lancet.* 1989;1(8643):889-93.

Manuseio de emergências cardiológicas em hospitais gerais do estado do Paraná*

Management of cardiologic emergencies in general hospitals in the state of Paraná

José Knopfholz¹, Emilton Lima Júnior¹, Ana Paula Fernandes Ribeiro², Gustavo André Boeing Boros², Juliane Claviço², Leidi Daiana Teider², Milena Colombo Bruno², Caio César Diniz Disserol²

*Recebido da Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Curitiba, PR.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: As diretrizes sobre as condutas em reanimação cardiopulmonar (RCP) foram baseadas na grande evolução dos estudos nessa área, sendo atualizadas em certos períodos de tempo. É por isso que o manuseio correto de uma parada cardíaca depende apenas da atualização do profissional que a atende. O objetivo deste estudo foi avaliar a conduta dos profissionais responsáveis pelo primeiro atendimento frente a emergências cardiológicas em alguns serviços hospitalares.

MÉTODO: Foram avaliados 80 médicos de hospitais gerais, tomando-se como padrão as normas do *Advanced Cardiologic Life Support* (ACLS) e comparando o índice de acertos em um questionário com alguns quesitos de formação e trabalho do profissional. Os profissionais foram identificados com idade, sexo, estado civil, tempo de formação e local de trabalho, e em seguida responderam a seis questões referentes às condutas utilizadas.

RESULTADOS: O índice de acertos foi tabulado e comparado, apresentando uma média de acertos de 3,5 questões. O mínimo de acertos foi zero, e o máximo foram seis questões. Houve correlação inversa significativa entre a idade e o número de acertos, ou seja, médicos mais jovens acertaram mais questões que os médicos de mais idade. Não houve associação significativa entre sexo, estado civil, tempo de formação e local de trabalho em relação ao número de acertos.

CONCLUSÃO: Portanto, há a necessidade de atualizações entre os profissionais, buscando o melhor atendimento emergencial.

Descritores: Parada cardíaca, Reanimação cardiopulmonar, Suporte avançado de vida.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The cardiopulmonary resuscitation (CPR) guidelines were based on the large evolution of the studies in this area, being updated in certain periods of time. That is why the correct management of a cardiac arrest only depends on the professionals updating. The goal of the study was to evaluate the behavior of professionals responsible for primary care when they are faced with cardiologic emergencies in some hospitals.

METHOD: Eighty physicians of general hospitals were evaluated, taking as base the *Advanced Cardiologic Life Support* (ACLS) guidelines and comparing the rates of correct answers in a questionnaire with questions about professional training and work. The professionals were identified by age, gender, civil state, time of training and work place, and then they answered six questions about the procedures undertaken.

RESULTS: The correct answers were tabulated and compared, demonstrating an average number of right answers of 3.5. The minimum was zero right answers and the maximum, six. There was a significant inverse correlation between the age and the number of correct answers, i.e., younger physicians had more correct answers than older ones. There were not significant relations among gender, civil state, time of training, and work place and number of correct answers.

CONCLUSION: Therefore, professionals should keep themselves updated in order to deliver better emergency care.

Keywords: Advanced life support, Cardiopulmonary resuscitation, Heart arrest.

INTRODUÇÃO

Durante os últimos 50 anos, com a introdução da reanimação cardiopulmonar (RCP), ocorreram muitos avanços no atendimento das emergências cardiovasculares. Os cursos de suporte de vida foram introduzidos no Brasil há mais de 14 anos, como resultado de iniciativa pioneira da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) por meio da Fundação do Coração (FunCor), primeiro Centro de Treinamento do *Advanced Cardiologic Life Support* (ACLS) no país^{1,2}.

Desde então o ACLS passou a ser cada vez mais conhecido no Brasil. Porém, a maioria dos profissionais de saúde e a população em geral ainda precisa de treinamento em RCP. É decisiva para um adequado atendimento de uma parada cardiorrespiratória (PCR) a atualização do médico, tornando o treinamento e a educação continuada em RCP essenciais¹⁻⁴.

1. Doutores em Medicina Interna e Professores Adjuntos de Cardiologia da Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Curitiba, PR, Brasil

2. Graduandos de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Curitiba, PR, Brasil

Apresentado em 18 de maio de 2012.

Aceito para publicação em 12 de setembro de 2012.

Conflito de interesses: Nenhum.

Endereço para correspondência para:

Caio César Diniz Disserol
R. Santa Catarina, 101/1302
80620-100 Curitiba, PR.
Fone: (43) 9609-7985
E-mail: cdisserol@gmail.com

Define-se PCR como ausência súbita de pulso em grandes artérias acompanhada de perda da consciência. A doença arterial coronariana (DAC) é a mais frequente causa de PCR, sendo que mais de 40% de todas as mortes por doenças cardíacas ocorrem repentinamente e muitas vezes constituem a sua primeira manifestação^{5,6}.

Alguns fatores têm demonstrado importante relação com insucesso das manobras de reanimação, como PCR não presenciada e tempo de início da RCP maior que cinco minutos. Logo, o sucesso no atendimento de uma PCR exige eficiência técnica e científica do profissional, pois cada minuto perdido reduz a sobrevida em 10%^{4,6,7,10}.

As modificações recomendadas em 2005 visam simplificar as diretrizes da RCP e aumentar a sobrevida das PCR, visto que a ausência de manobras de reanimação por aproximadamente cinco minutos leva a alterações neurológicas irreversíveis. Eliminaram-se diferenças entre procedimentos técnicos e faixas etárias (exceto em recém-nascidos), enfatizando-se desfibrilação precoce, compressões torácicas de alta qualidade e sincronização com a ventilação^{5,8,9,11,12}.

Os objetivos do presente estudo foram avaliar as condutas dos profissionais responsáveis pelo atendimento de emergências cardiológicas em hospitais universitários e não universitários, e compará-las com os perfis epidemiológicos e de formação dos médicos abordados.

MÉTODO

Estudo transversal descritivo para avaliar o conhecimento de médicos sujeitos a atender emergências cardiológicas.

Foi aplicado um questionário a 80 médicos plantonistas escolhidos aleatoriamente e sem possibilidade de consulta no seu próprio local de trabalho, mediante autorização da direção do hospital e após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) dos objetivos e importância da pesquisa.

Para coleta de dados foi utilizado um questionário dividido em duas partes. A primeira parte correspondia a variáveis como sexo, idade, estado civil, tempo decorrido desde a graduação médica (menos de 4 anos ou 4 anos e mais de 5 anos) e local de trabalho (unidade de pronto-socorro ou de unidade de terapia intensiva). A segunda parte era composta de seis questões de múltipla escolha sobre a conduta utilizada pelos profissionais nas seguintes situações: 1. Infarto agudo do miocárdio (IAM) seguido de PCR: conduta imediata; 2. Fibrilação ventricular (FV) fina: conduta; 3. Manutenção do ritmo sinusal pós-PCR (prevenção de novas arritmias); 4. Aplicações do bicarbonato de sódio nas diferentes causas de PCR; 5. Eletrocardiograma (ECG): identificação de FV; 6. ECG: identificação de bloqueio atrioventricular total (BAVT).

Os resultados obtidos no estudo foram descritos por médias e desvios-padrões (variáveis quantitativas) ou por frequências e percentuais (variáveis qualitativas). Para avaliação da associação entre os fatores sexo, estado civil, tempo de formação e local de trabalho, com o acerto em cada questão, foi usado o teste Exato de Fisher. Para a comparação entre os grupos definidos por esses fatores, em relação ao número total de acertos, foi usado o teste não paramétrico de Mann-Whitney.

Em relação à idade, as comparações foram feitas usando-se o teste *t* de Student para amostras independentes. Para avaliação da correlação entre idade e o número total de acertos, foi estimado o coeficiente de correlação de Spearman. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. Os dados foram organizados em planilha Excel e analisados com o programa computacional Statistica v.8.0.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, sob o Protocolo CONEP nº 0287.0.084.000-2010.

RESULTADOS

Coletaram-se dados com 80 médicos atuantes nas unidades de pronto-atendimento e de unidade de terapia intensiva.

O sexo predominante foi o masculino (70%). Do total, 45% eram solteiros e 55% casados. A idade variou de 25 a 65 anos, com média de $35,4 \pm 9,9$ anos.

Quanto ao tempo de formação, 45% possuíam quatro ou menos anos de graduação e 55% eram formados há mais de cinco anos. Os médicos avaliados responderam a seis perguntas sobre diagnóstico e tratamento de PCR. A média de acertos foi $3,5 \pm 1,1$ questões. O mínimo de acertos foi zero, e o máximo foram seis questões.

As questões relacionadas com PCR do tipo FV/TV sem pulso, as de número 1 e 2, apresentaram 15% e 75% de acerto, respectivamente. Na questão sobre a manutenção do ritmo sinusal pós-PCR, questão número 3, houve 88,75% de acerto. Quanto ao uso do bicarbonato de sódio, 17,50% dos médicos acertaram essa questão (número 4), sendo que a maioria não sabia todas as indicações do seu uso, como a intoxicação por tricíclicos, a hiperpotassemia e acidose metabólica prévia.

Nas questões 5 e 6, relacionadas à identificação de ritmos no eletrocardiograma, o percentual de acertos foi de 82,5% e 62,5%, respectivamente.

Não houve associação significativa entre o sexo e o número de acerto nas questões avaliadas. Da mesma forma, estado civil, tempo de formação e local de trabalho também não mostraram relação estatística significativa com o acerto nas questões (Tabela 1).

Na tabela 2 é apresentado o número de acertos e erros considerando as 6 questões formuladas isoladamente e a média de idade dos médicos. Houve uma tendência dos médicos mais jovens acertarem em maior número a questão número 1, porém não sendo estatisticamente significativa ($p = 0,062$). Em relação à questão número 6, a média de idade daqueles que acertou esta questão foi significativamente menor do que a média de idade daqueles que não acertam ($p = 0,012$). Nas demais questões não houve significância estatística.

O número total de acertos foi também avaliado. Quanto às variáveis: sexo, estado civil, tempo de formação e local de trabalho, não ocorreu associação estatística significativa. Já a avaliação entre a idade e o número total de acertos demonstrou uma correlação inversa significativa ($r = -0,27$; $p = 0,013$). Médicos mais jovens acertam mais questões que os médicos de mais idade; ilustrado pelo gráfico de dispersão (Gráfico 1).

Tabela 1 – Percentual de acerto em cada uma das questões de acordo com sexo, estado civil, tempo de formação e local de trabalho.

Fator	Classificação	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Total de Acertos (Média ± DP)
Sexo	Feminino	20,83	79,17	100	25	87,5	70,83	56 ± 1,0
	Masculino	12,5	73,21	83,93	28,57	80,36	58,93	24 ± 1,1
	Valor de p	0,495	0,779	0,051	0,792	0,535	0,45	0,127
Estado civil	Solteiro	19,44	77,78	86,11	22,22	83,33	69,44	36 ± 1,0
	Casado	11,36	72,73	90,91	31,82	81,82	56,82	44 ± 1,1
	Valor de p	0,358	0,795	0,724	0,452	1	0,354	0,957
Tempo de formação	Menor ou igual a 4 anos	22,22	83,33	88,89	25	86,11	69,44	36 ± 1,0
	Mais de 5 anos	9,09	68,18	88,64	29,55	79,55	56,82	44 ± 1,1
	Valor de p	0,125	0,194	1	0,803	0,56	0,354	0,146
Local de trabalho	PS	16,98	71,7	86,79	26,42	81,13	62,26	53 ± 1,1
	UTI	11,11	81,48	92,59	29,63	85,19	62,96	27 ± 1,0
	Valor de p	0,741	0,25	0,71	0,795	0,762	1	0,53

PS = pronto-socorro; UTI = unidade de terapia intensiva.

Tabela 2 – Média e desvio-padrão da idade de acordo com o número de acertos em cada uma das questões.

Questão	n	Acertos Idade (Média ± DP)	n	Erros Idade (Média ± DP)	Valor de p
1	12	30,5 ± 6,6	68	36,3 ± 10,1	0,062
2	60	34,8 ± 9,6	20	37,1 ± 10,8	0,378
3	71	35,2 ± 9,5	9	36,7 ± 12,8	0,686
4	22	35,4 ± 10,5	58	35,4 ± 9,7	0,996
5	66	34,3 ± 8,4	14	40,4 ± 14,2	0,144
6	50	33,3 ± 8,5	30	38,9 ± 11,1	0,012

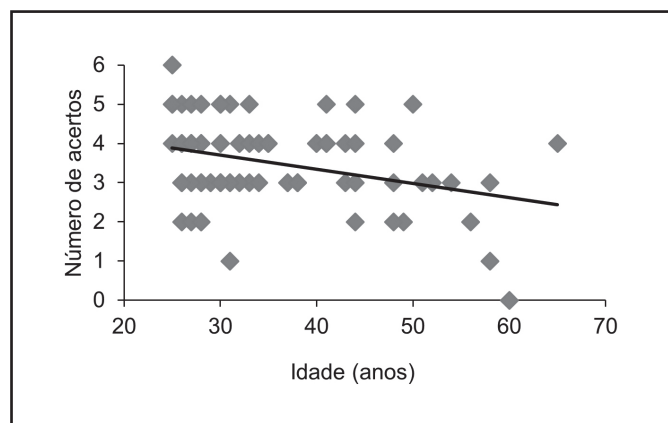


Gráfico 1 – Relação número de acertos e idade.

DISCUSSÃO

As questões aplicadas foram baseadas na diretriz de 2005 da *American Heart Association* (AHA). A porcentagem geral de acertos foi de 58%, muito ruim frente a uma das emergências que mais causam mortes^{5,10}. Avaliando a questão número um, houve grande percentual de erro (85%) em um assunto essencial na RCP. A maioria destes foi por marcações da alternativa A (iniciar RCP) enquanto que, se a FV é presenciada e o desfibrilador está disponível, deve-se desfibrilar imediatamente com 360J, se o desfibrilador for monofásico (alternativa

C). Esta conduta foi bastante frisada na diretriz de 2005 da AHA, já que reduz a taxa de mortalidade substancialmente. A desfibrilação é altamente efetiva se a FV/TV sem pulso tiver ocorrido entre 3 e 5 minutos. Dessa maneira esta questão foi considerada como de extrema importância e com grande número de erros. O que poderia explicar parte deste número é o fato de a alternativa de iniciar a RCP ser a primeira, o que pode ter feito com que alguns médicos não lessem as alternativas e seguissem o questionário. Desde a diretriz de 2000 já se preconizava o uso da desfibrilação precoce antes mesmo da RCP (em números diferentes de choques)¹³⁻¹⁵. Uma recomendação bastante específica é não retardar a desfibrilação com quaisquer outras medidas quando presenciada uma FV/TV sem pulso.

Na questão número dois, questionava-se justamente a necessidade de conduta diante de uma FV de início há tempo considerável, mas que vinha sendo tratada com reanimação adequada até a chegada do médico. Apesar de 75% de acerto, o restante dos profissionais administraria fármacos antes do choque. Dentre eles, a epinefrina foi a mais lembrada. Como diversos estudos demonstraram, a cada minuto perdido há redução da chance de sobrevivência em aproximadamente 10%^{4,6,7,10,15}.

A questão de maior acerto foi a de número 3, com taxa de 88,75%. Refere-se ao uso de amiodarona e oxigênio suplementar na manutenção do ritmo sinusal após reversão de PCR por FV. A amiodarona, desde 2000, foi considerada efetiva e incorporada às diretrizes da AHA, a qual orienta que sempre após o retorno da circulação espontânea, o último antiarrítmico administrado deve ser mantido em dose de manutenção ou se ainda nenhum tenha sido utilizado, a amiodarona pode ser usada com dose de ataque de 150 mg em 10 minutos, seguida de dose de manutenção. Como essa questão teve um percentual de acerto bastante alto comparado com as outras, fatores como o fácil acesso da amiodarona e o largo espectro de uso em outras situações pode ter feito com que os médicos a lembrassem sem realmente saber sua indicação precisa e/ou dose^{5,16,17}.

O uso do bicarbonato de sódio vem perdendo espaço no manuseio da PCR. Dessa maneira a questão número quatro avaliou o conhecimento sobre suas aplicações e, como estas são bastante específicas, resultou em uma porcentagem de acerto baixa, correspondendo a 17,5% dos entrevistados^{12,18}.

As duas últimas questões eram referentes à identificação de um traçado

de FV e de BAVT. A taxa de acertos foi de 82,5% e 62,5%, respectivamente. Visto que a FV é a arritmia mais frequente na PCR, um índice alto de acerto representa um bom resultado. O BAVT ocorre em 6% a 14% dos pacientes com IAM e é indicativo de maior risco de óbito hospitalar, sendo a bradicardia que mais frequentemente desencadeia PCR. Assim sendo, seu reconhecimento é de extrema importância, já que evita o desencadeamento da PCR e suas futuras complicações^{12,14,16}.

O resultado mais expressivo das relações entre as variáveis estudadas foi a forte correlação inversa entre a idade dos entrevistados e o número total de acertos, como evidenciado em outros estudos. Duarte e Fonseca encontraram correlação inversa, fraca, porém estatisticamente significativa, entre a idade dos médicos e o número de acertos ($r = -0,459$; $p = 0,021$) em um questionário semelhante. Miotto e col. obtiveram resultado parecido em seu estudo, mostrando a correlação inversa entre a idade e o escore dos médicos e enfermeiro^{4,9,19}.

Os cursos de ACLS foram introduzidos no Brasil há mais de 14 anos, porém sua difusão ocorreu mais lentamente do que isso, o que pode ter feito com que médicos de mais idade se interessassem menos e tivessem menor acesso à atualizações periódicas. Além disso, esse curso vem sendo procurado principalmente por médicos mais jovens, possivelmente pelo fato de estes estarem mais frequentemente envolvidos nos serviços de urgência e emergência. Outra questão é a maior abordagem do ACLS a nível acadêmico atualmente.

Evidências apontam que a retenção do conhecimento e habilidades seis meses ou um ano após treinamento é baixa, tendendo aos índices obtidos antes da capacitação. Por isso a Sociedade Americana de Cardiologia preconiza que a revalidação dos cursos de reanimação deva ocorrer a cada dois anos⁴.

Enfim, o atendimento da PCR deve ser considerado como conhecimento obrigatório e prioritário de todo profissional de saúde, independente da sua especialidade, o que exige uma infraestrutura adequada com realização de atualizações frequentes em condutas de suporte básico de vida, a fim de que um trabalho harmônico e sincronizado com equipe multidisciplinar seja eficaz para melhor atendimento com conseqüente aumento de sobrevida dos pacientes^{12,20}.

Entretanto, infelizmente, este estudo, mesmo realizado com um perfil de profissionais suscetível a atender emergências, evidenciou um preparo ainda inadequado desses médicos.

CONCLUSÃO

Através da análise dos resultados deste estudo, o atendimento da PCR é deficiente em muitas ocasiões. O número total de acertos foi baixo, indicando um conhecimento global ruim por parte dos médicos que estão sujeitos a atender esta emergência.

Nas questões que avaliaram a PCR com FV houve um alto índice de erros, representando grave deficiência no atendimento da forma mais comum de morte arritmica.

A idade do médico esteve relacionada à nota mais baixa no questionário aplicado.

REFERÊNCIAS

- Pazin A, Schmidt Filho A, Filipini C, et al. Simulação de pacientes – cursos de suporte de vida ACLS, BLS e PALS na FMRP- USP. *Medicina*. 2007;40(2):204-12.
- Guimarães HP, Lane JC, Flato UAP, et al. A história da ressuscitação cardiopulmonar no Brasil. *Rev Bras Clin Med*. 2009;7(4):238-44.
- Dalri MC, Araújo IE, Silveira RC, et al. Novas diretrizes da ressuscitação cardiopulmonar. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2008;16(6):1060-2.
- Duarte RN, Fonseca AJ. Diagnóstico e tratamento de parada cardiorrespiratória: avaliação do conhecimento teórico de médicos em hospital geral. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2010;22(2):153-8.
- Bartholomay E, Dias FS, Torres FA, et al. Impacto das manobras de reanimação cardiorrespiratória cerebral em um hospital geral. Fatores prognósticos e desfechos. *Arq Bras Cardiol*. 2003;81(2):182-95.
- Vaillancourt C, Grimshaw J, Brehaut JC, et al. A survey of attitudes and factors associated with successful cardiopulmonary resuscitation (CPR) knowledge transfer in an older population most likely to witness cardiac arrest: design and methodology. *BMC Emerg Med*. 2008;8:13.
- Santos ES, Minuzzo L, Pereira MP, et al. Registro de síndrome coronariana aguda em um centro de emergências em cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(5):597-602.
- Miotto HC, Goulart EMA, Amaral CFS, et al. Influência do subsídio financeiro e do local da realização do curso de suporte avançado de vida em Cardiologia, no aprendizado da emergência cardiovascular. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90(3):191-4.
- Barbosa FT, Barbosa LT, Silva AL, et al. Avaliação do diagnóstico e tratamento em parada cardiorrespiratória entre os médicos com mais de cinco anos de graduação. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2006;18(4):374-9.
- Bassan R, Scofano M, Gamarski R, et al. Dor torácica na sala de emergência. A importância de uma abordagem sistematizada. *Arq Bras Cardiol*. 2000;74(1):13-21.
- Filgueiras NM, Bandeira AC, Delmondes T, et al. Avaliação do conhecimento geral de médicos emergencistas de hospitais de Salvador - Bahia sobre o atendimento de vítimas com parada cardiorrespiratória. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(5):634-40.
- Feitosa GS, Feitosa GF, Guimarães HP, et al. Atualização em reanimação cardiopulmonar: o que mudou com as novas diretrizes. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2006;18(2):177-85.
- American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care: Part 3: Overview of CPR. *Circulation*. 2005;112:IV-12-IV-18.
- American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care: Part 4: Adult Basic Life Support. *Circulation*. 2005;112:IV-19-IV-34.
- American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care: Part 5: Electrical Therapies: Automated External Defibrillators, Defibrillation, Cardioversion, and Pacing. *Circulation*. 2005;112:IV-35-IV-46.
- Aspectos mais relevantes das Diretrizes da American Heart Association sobre ressuscitação cardio-pulmonar e atendimento cardiovascular de emergência. *Curr Emerg Cardiovasc Care*. 2005-2006;16(4):1-28.
- American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care: Part 6: Advanced Cardiovascular Life Support. *Circulation*. 2000;102(8 Suppl):I136-9.
- IV Diretriz sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(6):179-264.
- Miotto HC, Couto BR, Goulart EM, et al. Advanced Cardiac Life Support Courses: Live actors do not improve training results compared with conventional manikins. *Resuscitation*. 2008;76(2):244-8.
- Timerman A, Sauer N, Piegas LS, et al. Fatores prognósticos dos resultados de ressuscitação cardiopulmonar em um hospital de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2001;77(2):142-60.
- Miotto HC, Camargos FRS, Ribeiro CV, et al. Efeito na RCP utilizando treinamento teórico versus treinamento teórico-prático. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(3):1-4.
- Silva RBCB, Markman Filho B, Lima SG, et al. Perfil de conhecimento dos médicos no atendimento de parada cardiorrespiratória. *Rev Bras Med*. 2005;31(3):107-14.

Avaliação da qualidade de vida dos pacientes submetidos à hemodiálise*

Assessment of quality of life in patients undergoing hemodialysis

Cristiane da Silva Marciano Grasselli¹, Erika de Cássia Lopes Chaves², Talita Prado Simão³, Patrícia Borges Botelho⁴, Roberta Ribeiro Silva¹

*Recebido da Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG). Alfenas, MG.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A insuficiência renal crônica (IRC) é uma doença que acomete grande parcela da população, provoca graves consequências na vida do paciente, inclusive quando este precisa ser submetido ao tratamento, que, por sua vez, também compromete as dimensões física, psíquica e social, as quais podem influenciar diretamente na qualidade de vida (QV). Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar a QV dos pacientes submetidos à hemodiálise.

MÉTODO: Estudo descritivo transversal, realizado com uma amostra de conveniência. Foi utilizado o *Kidney Disease and Quality of Life Short Form* (KDQOL SF-36). Os voluntários eram portadores de IRC, submetidos ao tratamento de hemodiálise em uma clínica de terapia renal substitutiva, no período de junho a julho de 2006. Para análise dos dados, foi aplicada estatística descritiva.

RESULTADOS: Dos 62 pacientes que atendiam aos critérios de inclusão e exclusão, apenas 37 responderam ao questionário. Destes, 16 eram homens (43,24%) e 21 mulheres (56,76%). Das dimensões analisadas, a de papel profissional e função física foram as que apresentaram menor média de escore, enquanto que a maior média foi observada no estímulo por parte da equipe de diálise.

CONCLUSÃO: A pontuação média encontrada nas diferentes dimensões indicou boa QV nesta população, uma vez que a maioria das dimensões avaliadas apresentaram escores nas 4^a e

5^a faixas. A identificação desses indicadores qualitativos poderá auxiliar na terapêutica, bem como influenciar na perspectiva de vida desses pacientes.

Descritores: Hemodiálise, Insuficiência renal crônica, KDQOL SF-36, Qualidade de vida.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Chronic renal failure (CRF) is a disease which affects a large part of the population, causes serious consequences in the patient's life, inclusively when he/she needs to undergo a treatment that, in turn, also compromises the physical, mental and social dimensions, which can directly influence these patient's quality of life (QOL). Therefore, the aim of this study was to evaluate the quality of life of patients undergo hemodialysis.

METHOD: This is a descriptive cross-sectional study, conducted with a convenience sample, which used the questionnaire of Kidney Disease and Quality of Life – Short Form (KDQOL SF-36). The volunteers were patients diagnosed with CRF and undergoing a hemodialysis treatment at a clinic for renal replacement therapy in the period from June to July 2006. For data analysis, was applied descriptive statistics.

RESULTS: From the 62 patients who met the inclusion and exclusion criteria, only 37 answered the questionnaire. From these, 16 men (43.24%) and 21 women (56.76%). Among the analyzed dimensions, those of professional role and physical function were the ones with the lower score average, whereas the highest average was observed in the incentive on the part of the dialysis team.

CONCLUSION: The average score found in the different dimensions indicates a good quality of life in this population, since most of the assessed dimensions presented score in the 4th and 5th ranges. The identification of these qualitative indicators may help in the treatment, as well how influencing in life expectancy of these patients.

Keywords: Chronic renal failure, Hemodialysis, KDQOL SF-36, Quality of life.

INTRODUÇÃO

A insuficiência renal crônica (IRC) é caracterizada pela perda da função dos rins, em que no estágio final torna-se irreversível e fatal; sendo necessária a realização de diálise ou de transplante renal¹. A cada ano, ocorre no Brasil e no mundo, um crescente

1. Professora Doutora do Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG). Alfenas, MG, Brasil

2. Professora Doutora do Departamento de Enfermagem da Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG). Alfenas, MG, Brasil

3. Mestranda em Enfermagem da Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG). Alfenas, MG, Brasil

4. Nutricionista Graduada pela Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG). Alfenas, MG, Brasil

Apresentado em 24 de outubro de 2011

Aceito para publicação em 12 de setembro de 2012

Endereço para correspondência:

Dra. Cristiane da Silva Marciano Grasselli

Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700 – Centro

37130-000 Alfenas, MG.

Fone: (35) 3299-1391

E-mail: cgrasselli@unifal-mg.edu.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

aumento na sua incidência e prevalência, que corresponde aproximadamente a 8% de novos casos da doença^{2,3}. É uma patologia com elevada morbidade e mortalidade, o que a torna um problema mundial de saúde pública⁴.

Os pacientes com doença renal em estágio terminal são desafiados por muitos estressores, os quais contribuem para a redução da sua qualidade de vida (QV). Dentre estes, incluem-se a perda das funções fisiológicas e bioquímicas; alterações digestivas e neurológicas; doenças ósseas; anemia; inabilidade para manter suas funções e ocupações em família; perda de competência física, cognitiva e sexual; além da dependência de cuidados médicos e da máquina de hemodiálise, que resulta em privação social⁵.

Dessa forma, a concepção do processo saúde-doença, no tratamento de pessoas com IRC, ultrapassa o aspecto biológico e envolve todo o contexto social, político e cultural do indivíduo, incluindo sua família⁶.

Certamente, a sobrevida dos pacientes com IRC terminal aumenta em decorrência dos avanços que vêm ocorrendo em suas formas de tratamento, entretanto, nota-se que estes pacientes apresentam baixa qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), quando comparados à população em geral⁷. Em decorrência desse fato, torna-se indispensável investigar a QV nessa população, uma vez que o objetivo do tratamento dialítico não é apenas o de prolongar a sobrevida, mas também o de contribuir de forma positiva na QV desses pacientes^{8,9}.

Investigar a QVRS representa uma tentativa de quantificar, em termos cientificamente analisáveis, as consequências da doença e do tratamento sobre o cotidiano desses indivíduos; além disso, contribui para direcionar as ações específicas no seu atendimento¹⁰. Entretanto, é indispensável que a equipe de saúde desenvolva meios, instrumentos, técnicas, habilidades, capacidade e competência para oferecer ao paciente uma condição de adaptação adequada à doença, de forma mais compreensiva e menos solitária^{11,12}, que permita definir estratégias na área da saúde, com controle da efetividade e da manutenção da QV¹³.

Nos últimos anos, o estudo sobre QV assume importância sob vários aspectos, particularmente no que diz respeito à sua avaliação e mensuração, seja de modo individual ou coletivo¹⁴. Mas a literatura tem demonstrado a falta de consenso acerca do conceito QV¹⁵, caracterizando-o como subjetivo e multidimensional¹⁶, além de dinâmico, pois se modifica no processo de viver¹⁷. Como esse é um dado subjetivo e há um crescente interesse em avaliá-lo, desenvolveram-se instrumentos por meio do qual é possível tornar a QV uma medida mensurável. Para isso, é necessário utilizar o questionário adequado de acordo com a doença a ser investigada.

O *Kidney Disease and Quality of Life Short Form* (KDQOL SF-36) é provavelmente um instrumento específico e que melhor avalia a QV em pacientes renais crônicos que realizam algum tipo de programa dialítico; capaz de abranger os aspectos genéricos e específicos relativos à população em estudo¹⁴. Tem sido largamente utilizado, uma vez que os seus escores podem prever risco de mortalidade e internação em grande parte da população dialítica, o que torna essa medida cada vez mais recomendada, como um parâmetro a ser monitorado regularmente¹⁸. O KDQOL SF-36 foi submetido ao processo de tradução, adaptação cultural e validação para a cultura brasileira¹⁹, sendo provavelmente o questionário mais completo para avaliar a QVRS disponível no Brasil¹⁰.

Diante do exposto, este estudo teve como objetivo avaliar a QV dos pacientes submetidos à hemodiálise, por meio da análise das dimensões do questionário KDQOL SF-36.

MÉTODO

Trata-se de um estudo descritivo transversal, realizado em clínica de terapia renal substitutiva, mantida por um Hospital Geral Filantrópico de médio porte, situado no Sul de Minas Gerais e caracterizado como Referência Regional.

Atendendo à Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, que regulamenta as pesquisas envolvendo seres humanos em cumprimento a exigência ética, a instituição que administra a clínica de terapia renal, concedeu o consentimento formal para realização desta pesquisa.

Participaram do estudo, indivíduos adultos portadores de IRC que realizavam tratamento hemodialítico. O convite para participar do estudo, as orientações sobre o método e os objetivos foram feitas por meio da abordagem individual, durante as sessões de hemodiálise. Após a abordagem, os participantes consentiram em fazer parte voluntariamente deste estudo por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Cada participante respondeu individualmente as questões do questionário sócio demográfico e do KDQOL SF-36.

Foram abordados indivíduos de ambos os gêneros, com nível de escolaridade que permitisse responder adequadamente aos instrumentos de coleta de dados. Portanto, foram considerados como critérios de inclusão para composição da amostra: pertencer ao programa de hemodiálise do Hospital, concordar em participar do estudo assinando o TCLE, ter capacidade de leitura e compreensão do questionário. Os critérios de exclusão foram: apresentar déficit intelectual, dificuldades físicas e orgânicas (as quais foram investigadas por meio dos dados registrados no prontuário do paciente) que impossibilitassem responder o questionário. De acordo com os critérios de seleção, dos 153 pacientes atendidos pela clínica estudada, apenas 62 foram selecionados para participarem do estudo, destes, apenas 37 responderam adequadamente aos questionários. Assim, contou-se com uma amostra de conveniência e não probabilística.

A avaliação da QV dos pacientes portadores de IRC submetidos à hemodiálise foi realizada por meio do questionário KDQOL SF-36. Este instrumento inclui o SF-36 (*Short Form - 36 Item Health Survey*), que é um instrumento de avaliação geral da QV, mais 43 itens sobre doença renal crônica. O SF-36 é composto de 36 itens, divididos em oito dimensões: funcionamento físico (10 itens); limitações causadas por problemas da saúde física (quatro itens); limitações causadas por problemas da saúde emocional (três itens); funcionamento social (dois itens); saúde mental (cinco itens); dor (dois itens); vitalidade “energia/fadiga” (quatro itens) e percepções da saúde geral (cinco itens); além destes, o instrumento apresenta um item que avalia o estado de saúde atual referente ao último ano. A parte específica sobre doença renal inclui itens divididos em 11 dimensões: sintomas/problemas (doze itens); efeitos da doença renal sobre a vida diária (oito itens); sobrecarga imposta pela doença renal (quatro itens); condição de trabalho (dois itens); função cognitiva (três itens); qualidade das

interações sociais (três itens); função sexual (dois itens) e sono (quatro itens); inclui também três escalas adicionais: suporte social (dois itens), estímulo da equipe de diálise (dois itens) e satisfação do paciente (um item)²⁰. Para obter o escore de QV, os valores numéricos presentes no questionário foram transformados em uma escala percentual 0% a 100% para cada dimensão, segundo o manual para uso e correção do KDQOL SF-36, de modo que altos escores indicam melhor QV na dimensão analisada.

Portanto, neste estudo, os escores das dimensões presentes no questionário KDQOL SF-36 foram distribuídos em faixas: 1ª faixa – escores de 0% a 20%; 2ª faixa – escores de 20,001% a 40%; 3ª faixa – escores de 40,001% a 60%; 4ª faixa – escores de 60,001% a 80%; 5ª faixa – escores de 80,001% a 100%. Para a análise da prevalência de pacientes nas diferentes dimensões, a 1ª, a 2ª e a 3ª faixas representam baixa QV e as 4ª e 5ª faixas, boa QV.

Para a análise dos dados, foi utilizado o programa Epi Info, versão 6.0. A estatística descritiva permitiu descrever e resumir os dados obtidos. Variáveis nominais foram descritas pela análise de frequência e tabela de contingência e as variáveis quantitativas, pelas medidas de tendência central.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana, sob o protocolo geral nº23087.000627/2005-76.

RESULTADOS

Dos 62 pacientes com IRC em hemodiálise que receberam o instrumento de pesquisa, apenas 37 responderam o questionário. Desses, 16 homens (43,24%) e 21 mulheres (56,76%), com idade variando de 18 a 71 anos, predominando a faixa etária de 40-60 anos. A média de idade do grupo foi de 43,08 ± 13,755 anos. O questionário KDQOL SF-36 é dividido em dimensões e cada uma foi considerada isoladamente para a análise estatística, conforme é demonstrado na Tabela 1.

A média dos escores encontrada nas dimensões papel profissional (22,857%) e função física (34,459%), as quais englobam os possíveis problemas que o paciente pode apresentar em relação ao trabalho ou outras atividades habituais devido à saúde física, situou-se na 2ª faixa de escore, o que revelou que para estes parâmetros uma parcela considerável da amostra apresentou baixo escore e que estes são fatores que contribuem de forma negativa na QV dos participantes.

Ao analisar as médias das dimensões energia/fadiga (59,189%), sobrecarga da doença renal na vida dos pacientes (45,946%), saúde geral (51,351%) e função emocional (50,45%), foram observados que, apesar da variância de 40,001% a 60% que acontece entre estes fatores, os mesmos se apresentaram comprometidos e influenciam diretamente na QV dessas pessoas. O contrário é observado na dimensão dos efeitos da doença renal sobre as condições da vida diária, em que a média que prevaleceu nessa dimensão (62,37%), apresentou escore entre 60,001 a 80% que corresponde à 4ª faixa, assim como para as dimensões do sono (69,554%), dor (63,851%), funcionamento físico (64,565%), bem estar emocional (66,919%), função sexual (73,611%) e lista de sintomas/ problemas relacionados à doença renal (71,101%), função cognitiva (76,036%) e suporte social (77,619%).

Também foi observado que as dimensões função social, que demonstra até que ponto os problemas com a saúde física ou emocional interferem nas atividades sociais normais com a família, amigos, vizinhos ou grupos e a de qualidade de interação social, apresentaram média de escore de 71,181% e 80,360%, respectivamente, o que confirma que essas dimensões contribuíram para a melhor QV na amostra estudada.

Em relação à satisfação dos pacientes com tratamento dialítico recebido, foram consideradas as dimensões de satisfação dos pacientes e de estímulo por parte da equipe de diálise. Foi observado que, em ambas as dimensões, a prevalência das respostas

Tabela 1 - Avaliação das dimensões de qualidade de vida por meio do KDQOL SF-36.

Componentes do KDQOL SF-36	N(%)	Média dos Escores (%)	Desvio-Padrão	Faixas de Escore do KDQOL SF-36	Classificação da Qualidade de Vida (QV)
Lista de sintomas/problemas	36 (97,3%)	71,101	20,823	4ª faixa	Boa QV
Efeitos da doença renal	37 (100%)	62,37	22,688	4ª faixa	Boa QV
Sobrecarga da doença renal	37 (100%)	45,946	29,323	3ª faixa	Baixa QV
Papel profissional	35 (94,6%)	22,857	39	2ª faixa	Baixa QV
Função cognitiva	37 (100%)	76,036	22,904	4ª faixa	Boa QV
Qualidade de interação social	37 (100%)	80,360	19,560	5ª faixa	Boa QV
Função sexual	18 (48,6%)	73,611	37,35	4ª faixa	Boa QV
Sono	37 (100%)	69,554	21,172	4ª faixa	Boa QV
Suporte social	35 (94,6%)	77,619	34,994	4ª faixa	Boa QV
Estímulo pela equipe da diálise	35 (94,6%)	82,976	23,6	5ª faixa	Boa QV
Satisfação do paciente	36 (97,3%)	73,611	19,67	4ª faixa	Boa QV
Funcionamento físico	37 (100%)	64,565	23,637	4ª faixa	Boa QV
Função física	37 (100%)	34,459	35,527	2ª faixa	Baixa QV
Bem estar emocional	37 (100%)	66,919	26,561	4ª faixa	Boa QV
Função social	36 (97,3%)	71,181	27,193	4ª faixa	Boa QV
Função emocional	37 (100%)	50,45	44,181	3ª faixa	Baixa QV
Dor	37 (100%)	63,851	28,829	4ª faixa	Boa QV
Energia/fadiga	37 (100%)	59,189	27,17	3ª faixa	Baixa QV
Saúde geral	37 (100%)	51,351	24,005	3ª faixa	Baixa QV

encontravam-se na 4ª e 5ª faixas, evidenciando a grande satisfação dos mesmos em relação aos cuidados recebidos.

DISCUSSÃO

A IRC, juntamente com o tratamento hemodialítico, causa forte impacto na vida dos pacientes, uma vez que a alimentação, a vida social, a condição física, mental e também os valores que os orientam são alterados, podendo vir a comprometer outras dimensões de suas vidas²¹. Assim, o convívio com a perda de companheiros de hemodiálise e o medo constante de contrair infecções tornam esses aspectos mais problemáticos²². Portanto, é perceptível que a saúde desses pacientes, de uma forma ampla, pode ser afetada, o que foi verdadeiro neste estudo, uma vez que a dimensão “saúde geral”, que se refere à forma como o paciente percebe seu estado de saúde, mostrou-se comprometida (51,351%).

Em relação aos efeitos que a doença renal causa nas condições da vida diária dos pacientes, nota-se que a média encontrada nessa dimensão (62,37%) é semelhante à obtida em outro estudo¹⁸, cujo objetivo foi validar o questionário KDQOL SF-36 em um grupo de pacientes renais transplantados. O efeito da sobrecarga da doença renal (45,946%) na vida dos pacientes, participantes deste estudo, influenciou a maior parte deles de forma negativa, uma vez que o dano renal crônico, os sintomas e as complicações da IRC estão presentes¹⁸.

A dimensão do papel profissional, que remete à possibilidade ou não do paciente possuir alguma fonte de renda pelo trabalho apresentou baixo escore (22,857%), dado semelhante ao de outros estudos^{18,23}. Este fato pode ser proveniente da relação de dependência do indivíduo com a máquina de hemodiálise por um tempo indeterminado, sendo este, um fator que pode afetar negativamente a oportunidade das pessoas em adquirir um trabalho. Portanto, a dificuldade do paciente em manter uma atividade remunerada, deve-se ao fato de as sessões de hemodiálise acontecer, na maioria dos casos, com uma frequência de três vezes por semana, durante um período de quatro horas por dia. O paciente então é forçado a um ritual repetitivo, frequentemente de longa duração que toma o seu tempo²⁴ e torna o seu cotidiano monótono e restrito⁴.

A função física, que se relaciona aos possíveis problemas que a pessoa poderia apresentar em relação ao trabalho ou a outras atividades habituais, devido a sua saúde física como o auto-cuidado, caminhar, inclinar-se, realizar esforços, entre outros^{25,26} foi a segunda dimensão mais comprometida que repercutiu negativamente na QV. A baixa média encontrada nessa dimensão (34,459%) pode estar relacionada ao fato de que os pacientes com IRC sofrem um conjunto de alterações em vários sistemas orgânicos, denominado de “síndrome urêmica”²⁷, o qual compromete a QV e limita as atividades de vida diária nessa população²⁸. A dimensão vitalidade, que engloba os aspectos de energia e fadiga, também apresentou baixo escore (59,189%), semelhante ao encontrado em um estudo⁴ que observou ser comum o sentimento de cansaço e de esgotamento em unidade de hemodiálise.

O tratamento hemodialítico, embora acarrete várias mudanças na vida e no bem estar do paciente renal crônico, não pode ser visto apenas como fator que afeta de forma negativa a vida do mesmo, uma vez que, como observado neste estudo, as dimen-

sões de função cognitiva juntamente com a de dor e a de satisfação do paciente, entre outras, tiveram altos níveis de escore, o que indicou que essas dimensões contribuem de forma positiva na QV desses pacientes. Ainda, vale ressaltar que os resultados encontrados na dimensão “satisfação do paciente” (73,611%) estão de acordo com os dados reportados na literatura^{4,18,23,29}, demonstrando que a hemodiálise não influencia negativamente na relação do paciente com seus familiares e amigos.

A dimensão de bem estar emocional, que remete aos aspectos emocionais (depressão, cansaço, nervosismo) e a função social, que indicam até que ponto os problemas com a saúde física ou emocional interferem nas atividades sociais normais com a família, amigos, vizinhos ou grupos, apresentaram baixa influência na vida diária dos participantes. A média encontrada na dimensão qualidade de interação social (80,360%) foi semelhante à obtida em estudos realizados com pacientes em hemodiálise^{23,29}, confirmando que essa é uma das dimensões que mais favorece a melhor QV nessa população e que, por isso, deve ser incentivada pela equipe de saúde que assiste estes indivíduos.

A dimensão funcionamento físico, que se refere ao grau em que a saúde física interfere no trabalho e em outras atividades diárias, e que leva a um rendimento menor que o desejado²⁶, e a dimensão de função sexual revelaram uma prevalência relativamente alta no penúltimo escore, em que os valores encontrados foram 64,565% e 73,611%, respectivamente. Esses dados indicaram que tais fatores não afetaram negativamente a QV dos pacientes em tratamento hemodialítico.

A média encontrada, neste estudo, para a dimensão “funcionamento físico” (64,565%) foi semelhante ao escore médio obtido em estudos^{18,23} que também utilizaram o instrumento KDQOL SF-36 para avaliar a qualidade de vida de pacientes renais transplantados e em fase terminal. Além disso, a média da função sexual (73,611%) também se mostrou semelhante à reportada na literatura²³. Embora, pesquisadores³⁰ alertem para o fato que pacientes renais crônicos em tratamento apresentam piora do seu desempenho sexual.

Neste estudo, foi observado que as dimensões que avaliam a satisfação do paciente (73,611%) e o estímulo oferecido pela equipe da diálise (82,976%), foram distribuídas nas faixas que classificam como boa QV. Esta última determina um importante vínculo entre pacientes e cuidadores; o que destaca a necessidade do apoio emocional para uma boa QV, pois o incentivo e o papel acolhedor dos profissionais da saúde implicam na melhor adesão dos pacientes ao tratamento proposto e contribuíram para a redução de complicações e de comorbidades relacionadas à doença, aumentando sua expectativa de vida. Esses dados corroboram com estudo reportado na literatura³¹, que refere ser função dos profissionais de saúde promover medidas a fim de minimizar as alterações na saúde do paciente com doença renal crônica submetido à hemodiálise.

O KDQOL SF-36 também foi utilizado em outros estudos^{18,23}, inclusive associado a outros importantes indicadores. Assim, destaca-se a importância de incluir este instrumento no protocolo de atendimento de pacientes renais crônicos em hemodiálise, uma vez que a identificação desses indicadores qualitativos poderá auxiliar na terapêutica desses indivíduos, a fim de reduzir complicações da doença renal, bem como aumentar sobrevida dos mesmos.

CONCLUSÃO

Apesar do termo qualidade de vida (QV) possuir várias definições, abranger um amplo contexto na vida do indivíduo, o que inclui sua percepção quanto ao seu bem estar físico, psíquico e social e ser uma medida subjetiva, a contribuição de seus dados é de grande importância tanto para os profissionais de saúde que lidam com esse grupo como para o próprio paciente. Neste estudo, foi observado que a QV dos pacientes foi afetada negativamente pelas dimensões de papel profissional, vitalidade (energia e fadiga), função física, função emocional, saúde geral e sobrecarga da doença renal na vida dos pacientes; o que pode ser atribuído às dificuldades e desafios provocados pela doença renal e seu tratamento.

Por outro lado, os altos escores encontrados para as dimensões satisfação do paciente em relação ao apoio recebido por familiares e amigos (tempo que passa na presença destes), vida sexual, função cognitiva, dor, sono, suporte social, lista de sintomas/problemas, efeitos da doença renal, estímulo pela equipe de diálise, funcionamento físico, bem estar emocional, função social e qualidade de interação social foram dimensões que tiveram altos níveis de escores e contribuíram positivamente com a avaliação da QV. Portanto, a média geral dos escores obtido neste estudo indicou uma boa QV na população estudada e, que apesar de a doença e de sua forma de tratamento causarem várias limitações no cotidiano dessas pessoas, há fatores mais importantes que motivam e estimulam esses pacientes a enfrentar essa fase de sua vida. Além disso, investigar indicadores qualitativos de QV pode ser importante estratégia a ser utilizada na terapêutica da doença renal crônica, de forma a identificar a perspectiva de vida do paciente, contribuindo na sobrevida com qualidade.

AGRADECIMENTOS

Ao PIBIC-CNPq pela bolsa de iniciação científica.

REFERÊNCIAS

1. Santos PR, Gomes Capote Junior JRF, Cavalcanti JU, et al. Quality of life among women with sexual dysfunction undergoing hemodialysis: a cross-sectional observation study. *Health Qual Life Outcomes*. 2012;10(1):103.
2. Júnior JER. Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. *J Bras Nefrol*. 2004;26:1-3.
3. Sesso R. Epidemiologia da Doença Renal Crônica no Brasil e sua Prevenção. Disponível em: http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/cronicas/irc_prof.htm. Acesso em: 12 jan.2012.
4. Martins MRI, Cesarino CB. Qualidade de vida de pessoas com doença renal crônica em tratamento hemodialítico. *Rev Lat Am Enferm*. 2005;13(5):670-6.
5. Afsar B, Elsurer R, Sezer S, et al. Does metabolic syndrome have an impact on the quality of life and mood of hemodialysis patients? *J Ren Nutr*. 2009;19(5):365-71.
6. Carreira L, Marcon SS. Daily life and work: conceptions of chronic renal insufficiency (CRI) patients their relatives. *Rev Lat Am Enferm*. 2003;11(6):823-31.
7. Braga SFM, Peixoto SV, Gomes IC, et al. Factors associated with health related quality of life in elderly patients on hemodialysis. *Rev Saúde Pública*. 2011;45(6):1127-36.
8. Lopes AA, Bragg-Gresham JL, Goodkin DA, et al. Factors associated with health-related quality of life among hemodialysis patients in the DOPPS. *Qual Life Res*. 2007;16(4):545-57.
9. Saban KL, Stroupe KT, Bryant FB, et al. Comparison of health-related quality of life measures for chronic renal failure: quality of well-being scale, short-form-6D, and the kidney disease quality of life instrument. *Qual Life Res*. 2008;17(8):1103-15.
10. Kussumoto L, Marques S, Hass VJ, et al. Adultos e idosos em hemodiálise: avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde. *Acta Paul Enferm*. 2008;21(n.esp):152-9.
11. Stefanelli MC. Comunicação com o paciente: teoria e ensino. São Paulo: Edusp 1992.
12. Pereira LC, Chang J, Fadih-Romão MA, et al. Qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes transplantado renal. *J Bras Nefrol*. 2003;25(1):10-6.
13. Castro M de, Caiuby AVS, Draibe SA, et al. Quality of life in chronic renal disease patients submitted to hemodialysis evaluated with SF-36 instrument. *Rev Assoc Med Bras*. 2003;49(3):245-9.
14. Costa PB, Vasconcelos KFS, Tassitano RM. Qualidade de vida: pacientes com insuficiência renal crônica no município de Caruaru, PE. *Fisioter Mov*. 2010;23(3):461-71.
15. Campolina GA, Ciconelli MR. Qualidade de vida e medidas de utilidade: parâmetros clínicos para as tomadas de decisão em saúde. *Rev Panam Salud Publica*. 2006;19(2):128-36.
16. The Whoqol Group. The World Health Organization Quality of life Assessment (WHOQOL): Position paper from the world health organization. *Social Science & Medicine* 1995;41(10):1403-9.
17. Silva DMGV, Vieira RM, Koschnik Z, et al. Qualidade de vida de pessoas com insuficiência renal crônica em tratamento hemodialítico. *Rev Bras Enferm*. 2002;55(5):562-7.
18. Barotfi S, Molnar MZ, Almasi C, et al. Validation of Kidney Disease Quality of life Short Form questionnaire in Kidney transplant patients. *J Psychosom Res*. 2006;60(5):495-504.
19. Duarte PS, Muiyasaki MCOS, Ciconelli RM, et al. Tradução a adaptação cultural do instrumento de avaliação de qualidade de vida para pacientes renais crônicos (KDQOL-SF™). *Rev Assoc Med Bras*. 2003;49(4):375-81.
20. Moreira CA, Garletti Junior W, Lima LF, et al. Avaliação das Propriedades Psicométricas Básicas para a Versão em Português do KDQOL-SF™. *Rev Assoc Med Bras*. 2009;55(1):22-8.
21. Cattai GBP, Rocha FA, Nardo Junior N, et al. Qualidade de vida em pacientes com insuficiência renal crônica – SF-36. *Cienc Cuid Saúde*. 2007;6(2):460-7.
22. Silva DM da, Vieira RM, Koschnik Z, et al. Quality of life of patients with chronic renal insufficiency in hemodialysis treatment. *Rev Bras Enferm*. 2002;55(5):562-7.
23. Kontodimopoulos N, Niakas D. Determining the basic psychometric properties of the Greek KDQOL-SF. *Qual Life Res*. 2005;14(8):1967-75.
24. Mendes CA, Shiratori K. As percepções dos pacientes de transplante renal. *Nursing*. 2002;44(5):15-22.
25. Santos PR. Relação do sexo e da idade com nível de qualidade de vida em renais crônicos hemodialisados. *Rev Assoc Med Bras*. 2006;52(5):356-9.
26. Vidal MR, Salas MC, Escobar JMM. Calidad de Vida em pacientes renais hemodializados. *Cienc Enferm*. 2005;11(2):47-57.
27. Johansen KL. Physical functioning and exercise capacity in patients on dialysis. *Adv Ren Replace Ther*. 1999;6(2):141-8.
28. McIntyre CW, Selby NM, Sigrist M, et al. Patients receiving maintenance dialysis have more severe functionally significant skeletal muscle wasting than patients with dialysis-independent chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(8):2210-6.
29. Parsons TL, Toffelmire EB, King-Vanvlacck C. Exercise training during hemodialysis improves dialysis efficacy and physical performance. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006;87(5):680-7.
30. Yassumoto G, Bezerra CS, Junior FNF, et al. Avaliação da função erétil e da qualidade de vida em pacientes com insuficiência renal crônica em tratamento dialítico no hospital de base de São José do Rio Preto-FAMERP. *Arq Ciênc Saúde*. 2004;11(2):67-9.
31. Terra FS, Costa AM. Avaliação da qualidade de vida de pacientes renais crônicos submetidos à hemodiálise. *Rev Enferm UERJ*. 2007;15(3):430-6.

Taquicardias supraventriculares na sala de emergência: uma revisão para o clínico*

Supraventricular tachycardia in emergency room: a review for the clinician

Fernando Sabia Tallo¹, Roberto de Moraes Junior², Leticia Sandre Vendrame³, Renato Delascio Lopes⁴, Antonio Carlos Lopes⁵

*Recebido da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM). São Paulo, SP.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: As taquicardias supraventriculares (TSV) são arritmias frequentes no setor de urgência e emergência. Este estudo teve como objetivo revisar a abordagem diagnóstica inicial e a terapêutica das TSV.

CONTEÚDO: As taquicardias com complexo “QRS” estreito (< 120 ms) e frequência cardíaca superior a 150 bpm devem receber especial atenção do emergencista. Após avaliação clínica inicial, o médico deve identificar e tratar possíveis causas associadas e monitorizar o paciente. Na presença de instabilidade hemodinâmica, a cardioversão elétrica sincronizada deve ser prontamente realizada. Caso contrário, um eletrocardiograma de 12 derivações fornecerá subsídios para uma análise mais precisa do ritmo, guiando o tratamento mais adequado para cada tipo específico de taquicardia. Em algumas situações, a avaliação do especialista deve ser considerada.

CONCLUSÃO: O conhecimento das recomendações na abordagem das TSV é essencial para o médico emergencista. Cardioversão elétrica

deve ser realizada em todos os pacientes instáveis e medidas para o tratamento da causa e terapia elétrica e/ou farmacológica devem ser consideradas nas diferentes situações clínicas e eletrocardiográficas.

Descritores: Adenosina, Medicina de emergência, Taquicardia paroxística.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The supraventricular tachycardias (SVT) arrhythmias are common in the emergency room. This study aimed to review the initial diagnosis and treatment of SVT.

CONTENTS: The complex tachycardias with “QRS” narrow (<120 ms) and heart rate \geq 150 bpm should receive special attention of the emergency. After initial clinical evaluation, the clinician should identify and treat possible associated causes and monitor the patient. In the presence of hemodynamic instability, synchronized electrical cardioversion should be performed promptly. Otherwise, a 12-lead electrocardiogram provide subsidies to a more precise analysis of rhythm, guiding the most appropriate treatment for each specific type of tachycardia. In some situations, the expert assessment should be considered.

CONCLUSION: Knowledge of the recommendations in addressing SVT is essential for the emergency physician. Electrical cardioversion should be performed in all patients and unstable measures to treat and cause electrical therapy and/or drug should be considered in different clinical situations and electrocardiographic.

Keywords: Adenosine, Emergency medicine, Tachycardia paroxysmal.

INTRODUÇÃO

As taquicardias supraventriculares (TSV) são alterações do ritmo cardíaco que dependem do nó sinusal, tecido atrial, nó atrioventricular ou vias acessórias extranodais para o início e manutenção da arritmia^{1,2}. Sua incidência é de cerca de 35 casos/100.000/ano, e a prevalência de 2.25/1.000 habitantes na população americana³.

A incidência de taquicardia por reentrada nodal nas mulheres tem um risco relativo duas vezes maior se comparada aos homens e geralmente não são associadas com doença cardíaca⁴.

Os sinais e sintomas são: palpitações, ansiedade, dor precordial, sensação de peso no pescoço ou no tórax, fadiga e dispneia. No exame físico pode-se evidenciar o “sinal de frog” pela estase venosa jugular proeminente devido à contração atrial contra a valva tricúspide fechada. Síncope é rara e poliúria pode ocorrer pela liberação do fator natriurético atrial⁵.

1. Medico Assistente da Disciplina de Clínica Médica da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista. Medicina (UNIFESP-EPM); Presidente da Associação Brasileira de Medicina de Urgência e Emergência (ABRAMURGEM). São Paulo, SP, Brasil

2. Medico Colaborador da Disciplina de Clínica Médica da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM); Secretário Nacional da Associação Brasileira de Medicina de Urgência e Emergência (ABRAMURGEM). São Paulo, SP, Brasil

3. Medica Coordenadora da Unidade de Terapia Intensiva da Disciplina de Clínica Médica da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM). São Paulo, SP, Brasil

4. Professor Adjunto da Divisão de Cardiologia da *Duke University*. Durhan. EUA. Professor Afiliado da Disciplina de Clínica Médica da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM). São Paulo, SP, Brasil

5. Professor Livre Docente e Titular da Disciplina de Clínica Médica da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP); Diretor da UNIFESP-EPM. São Paulo, SP, Brasil

Apresentado em 04 de setembro de 2012

Aceito para publicação em 12 de novembro de 2012

Endereço para correspondência:

Dr. Fernando Sabia Tallo

Unidade de Terapia Intensiva da Disciplina de Clínica Médica da UNIFESP-EPM.

Rua Napoleão de Barros, 715, 3º A – Vila Clementino

04024-002 São Paulo, SP.

E-mail: talllo@ig.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

Geralmente os episódios são repentinos em seu começo e término (paroxísticos) e podem ser desencadeados por caféina ou consumo de álcool o que difere, por exemplo, da taquicardia sinusal que se inicia e termina gradualmente.

O objetivo deste estudo foi rever a abordagem diagnóstica inicial e a terapêutica das TSV.

MECANISMOS E CLASSIFICAÇÃO

As arritmias podem ser geradas por três mecanismos:

- **Hiperautomatismo:** o foco ectópico não depende do batimento normal, pois é decorrente de pós-potenciais.

A característica desse tipo de mecanismo é a variabilidade do acoplamento entre o batimento normal e o ectópico e há um bloqueio permanente de entrada do estímulo sinusal para o foco ectópico.

As arritmias decorrentes deste mecanismo são mais raras do que as que dependem da reentrada.

Exemplos: taquicardia sinusal inapropriada, parassístole ventricular, ritmos ventriculares acelerados pós-IAM.

- **Atividade deflagrada,** que é um mecanismo gerado por interrupções na repolarização das células cardíacas denominadas pós-potenciais que atuam como gatilhos das arritmias. Neste mecanismo, que é uma variante do hiperautomatismo, uma extra-sístole supraventricular ou ventricular desencadeia uma crise de taquicardia paroxística.

Exemplos de atividades deflagradas se encontram na intoxicação digitalica, nas síndromes isquêmicas e no desencadeamento das torsades des pointes. O mecanismo de reentrada caracteriza-se por apresentar acoplamento fixo, isto é, a distância entre o último batimento normal e o batimento ectópico é sempre igual.

Exemplos: bigeminismo, maior parte das taquicardias paroxísticas, flutter atrial, fibrilação atrial, fibrilação ventricular.

- **Reentrada,** mecanismo mais comum, que depende da existência de bloqueio unidirecional, caminhos ou vias aptas à condução e período refratário que facilite o início e manutenção do circuito reentrante.

As taquicardias por reentrada recebem denominações de acordo com o local do circuito reentrante conforme demonstrado na figura 1.

CLASSIFICAÇÃO DAS TAQUICARDIAS SUPRAVENTRICULARES POR REENTRADA

As taquicardias por reentrada são classificadas de acordo com o local do circuito:

- 1) Reentrada nodal ocorre em 60% a 70% dos casos. A forma típica

conduz anterogradamente pela via lenta e retrogradamente pela via rápida (lenta-rápida) (Figura 2).

2) Reentrada atrioventricular em torno de 30% dos casos, mediada por vias acessórias, que são bandas musculares que conectam diretamente os átrios aos ventrículos. Estas taquicardias são denominadas ortodômicas com condução anterógrada pelo nó atrioventricular e retrógradas pela via acessória ou antidômicas quando a condução é no sentido oposto (10% dos casos). Caso haja pré-excitação pode surgir um traçado característico no ritmo sinusal (Figuras 3 e 4).

3) Taquicardia atrial em 10% dos casos podendo, às vezes, ter origem focal (Figura 5).

4) Taquicardia reentrante do nó sinusal, taquicardia sinusal inapropriada, taquicardia juncional ectópica e taquicardia juncional não paroxística são raras⁷.

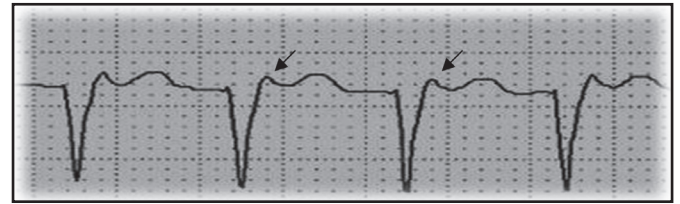


Figura 2 – Taquicardia por reentrada nodal – regular de início e fim súbitos, distância do segmento “rp” curto < 70 ms. Observar pseudo “r” em V1(setas).

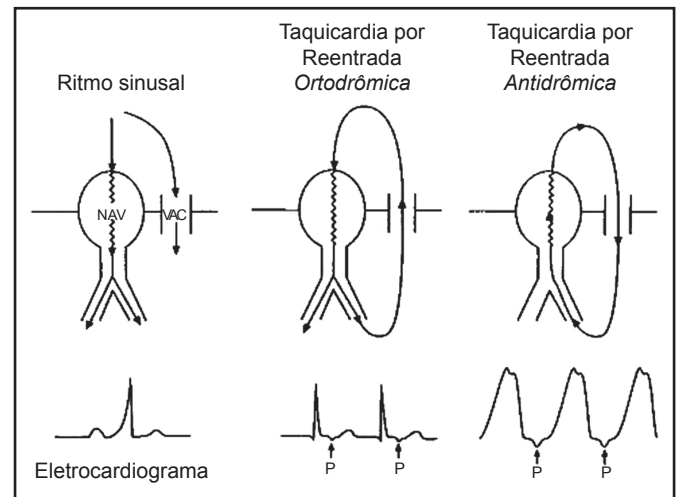


Figura 3 – Mecanismo da taquicardia atrioventricular e eletrocardiograma típico⁹.

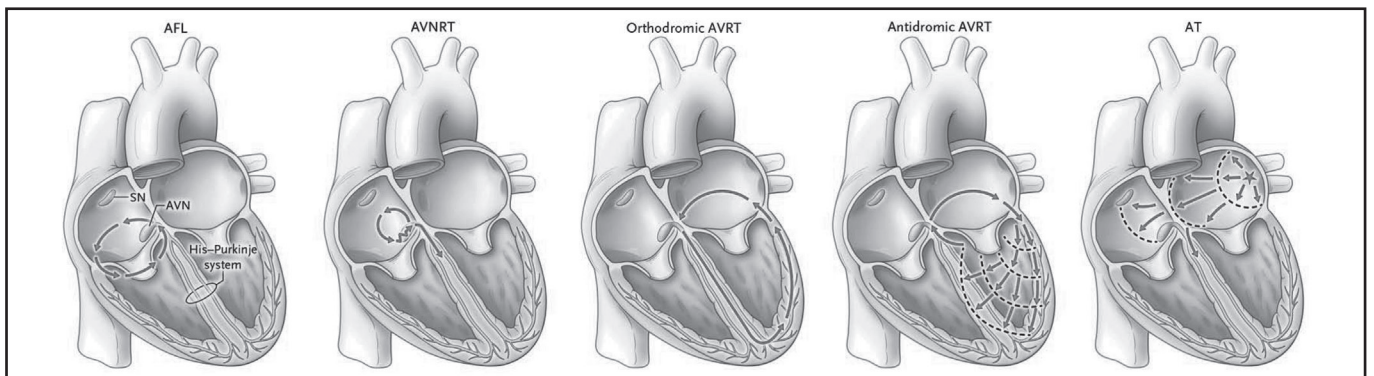


Figura 1 – Circuitos de reentrada, fibrilação atrial e flutter atrial⁶.

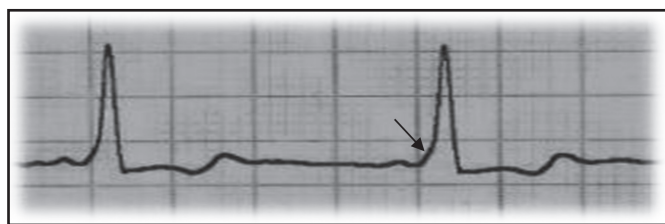


Figura 4 – Eletrocardiograma.

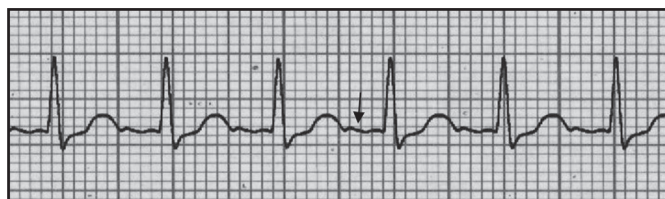


Figura 5 – Eletrocardiograma de taquicardia atrial: a onda P (seta) da taquicardia normalmente é visível e é morfologicamente diferente da onda P sinusal.

Taquicardia que envolve vias anômalas extranodais. Imagem de ritmo sinusal com intervalo PR curto em razão de um espessamento no início do QRS, denominado *onda “Delta”* (Figura 4).

Análise do eletrocardiograma

A TSV no eletrocardiograma comumente se manifesta com complexo QRS estreito (< 120 ms), porém, em 10% dos casos a taquicardia é de QRS largo (≥ 120 ms). Nesses casos, **deve-se** fazer o diagnóstico diferencial com taquicardia ventricular, taquicardia supraventricular com condução aberrante (bloqueios de ramos esquerdos ou direito), taquicardia antidrômica (mediada por via acessória) ou taquicardias pré-excitadas (exemplos: fibrilação atrial, flutter ou taquicardia atrial conduzindo por vias acessórias). Algumas observações no traçado eletrocardiográfico podem auxiliar o diagnóstico diferencial das taquicardias supraventriculares (Tabela 1).

Tabela 1 – Relação do segmento RP com o diagnóstico diferencial das arritmias supraventriculares paroxísticas.

RP curto < 70 ms com pseudo S nas derivações inferiores e pseudo R em V1	Taquicardia por reentrada nodal
RP curto > 70 ms e a onda P estiver presente no segmento ST	Taquicardia atrioventricular
RP longo	Taquicardia atrial

ABORDAGEM INICIAL NAS TAQUICARDIAS DE “QRS” ESTREITO¹⁰

Taquicardia sinusal

Habitualmente está associada a estímulos fisiológicos (febre, dor, etc.), com frequência maior que 100 bpm até a máxima de 220 bpm menos a idade do paciente (FC máx prevista = 220 - idade). O tratamento não é feito baseado em fármacos ou choques e deve ser direcionado para as possíveis causas da taquicardia.

Taquicardia supraventricular (reentrada)

O ritmo é considerado supraventricular se o “QRS” é estreito (< 120 ms), ou se o complexo “QRS” é largo associado a um bloqueio de ramo ou a uma aberrância frequência dependente.

Diante de uma TSV, é importante que se diferencie se os circuitos de reentrada estão no miocárdio atrial ou no nó atrioventricular; uma vez que as respostas das terapias que agem para aumentar a condução do nó serão diferentes.

As arritmias que não possuem a participação do nó atrioventricular em seus mecanismos (atividade deflagrada, hiperautomatismo) não vão se encerrar com tratamentos que atrasam a condução atrioventricular.

As taquicardias ectópicas atriais, taquicardias juncionais, taquicardias multifocais atriais são mais difíceis de tratar, pois não respondem a cardioversão e a opção é o controle da resposta ventricular.

O emergencista deve estar atento para as taquiarritmias com frequência cardíaca ≥ 150 bpm, que de fato podem ser ameaçadoras e potencialmente capazes de provocar instabilidades. O primeiro esforço é determinar se a taquicardia é a causa primária dos sintomas.

Como a hipóxia é uma causa comum de taquicardia, o emergencista deve avaliar sinais clínicos de aumento de trabalho respiratório e os valores de saturação da oxihemoglobina através do oxímetro de pulso para identificar a necessidade de oxigênio suplementar estabelecendo monitorização cardíaca e acesso venoso.

Caso não haja sinais de instabilidade (hipotensão arterial com sinais de choque, insuficiência cardíaca aguda, rebaixamento do nível de consciência, dor característica de isquemia miocárdica e desconforto respiratório relacionado a congestão pulmonar), um eletrocardiograma de 12 derivações para melhor definição do ritmo pode ser realizado.

Cardioversão sincronizada imediata deve ser prontamente realizada na presença de qualquer dos sinais de instabilidade citados. Esse tratamento inicial deve contemplar as causas possivelmente reversíveis. Se o paciente se mantiver estável, há tempo hábil para o emergencista convocar a presença de um especialista e aguardá-lo, já que todo o tratamento pode ter complicações.

Manobra vagal¹¹⁻¹³

A manobra vagal é a opção inicial para as TSV paroxísticas com estabilidade hemodinâmica. Movimentos circulares no seio carotídeo, logo abaixo do arco da mandíbula, (palpa-se a cartilagem cricoide e deslizam-se os dedos lateralmente até encontrar o pulso carotídeo) por cerca de 5 a 10 segundos são capazes de reverter de 25% a 40% dos casos.

Adenosina¹⁴⁻²¹

Quando administrada por via venosa, a adenosina causa bloqueio cardíaco transitório no nó atrioventricular. Este é mediado através do receptor A1, inibindo a guanilato ciclase e reduzindo o AMPc e assim causando hiperpolarização celular. Quando as TSV paroxísticas não respondem a manobra vagal está indicada a adenosina na dose de 6mg IV em *bolus* seguida de *flush* de solução fisiológica (classe I). Caso não ocorra reversão da arritmia, em 1 a 2 minutos deve ser utilizada 12 mg da mesma forma descrita. Pela possibilidade de início de fibrilação atrial em pacientes com Wolf Parkinson White, o desfibrilador deve estar disponível na administração do fármaco. As outras TSV, a exemplo das manobras vagais, não reverterão para ritmo sinusal, podendo aparecer sinais eletrocardiográficos de bloqueios do nó atrioventricular. As complicações mais comuns associadas ao seu uso são: dispneia, dor torácica, *flush* cutâneo.

Bloqueadores de canal de cálcio e betabloqueadores

Caso o tratamento das TSV paroxísticas não for bem sucedido, ou se estas se mostrarem recorrentes, o uso de bloqueadores de canal de

cálcio (verapamil, diltiazem) está indicado. Esses fármacos agem no tecido nodal atrioventricular bloqueando sua condução e controlando a resposta ventricular ou, até mesmo, encerrando o mecanismo de reentrada e revertendo o ritmo dessas arritmias para sinusal²²⁻²⁵. A tabela 2 mostra as doses preconizadas das medicações utilizadas nas TSV. Os betabloqueadores (classe IIa) exercem sua função atuando no antagonismo do tônus simpático do tecido nodal resultando em diminuição da condução.

O emergencista deve estar sempre atento às suas contraindicações e potenciais efeitos adversos.

Uma exceção de utilização desses fármacos são as arritmias atriais pré-excitadas (flutter atrial, fibrilação atrial). Nessa situação esses fármacos estariam contraindicados e o controle da frequência é o objetivo para evitar complicações tromboembólicas.

Tabela 2 – Utilização de betabloqueadores e bloqueadores de canal de cálcio nas taquicardias supraventriculares.

Fármacos	Recomendação de Utilização
Verapamil	Dose inicial: 2,5 a 5 mg, por via venosa, em dois minutos. Pode repetir 5 a 10 mg, IV, a cada 15 a 30 min até 30 mg.
Diltiazem	Dose inicial: 0,25 mg/kg, por via venosa, em dois minutos. Depois 0,35 mg/kg se necessário. Infusão contínua de 5-15 mg/h para manutenção.
Metoprolol	Dose inicial: 5 mg, por via venosa, em 1-2 minutos, repetir a cada 5 minutos até a dose máxima de 15 mg
Esmolol	Dose inicial: 500 µg/kg (0,5 mg/kg) em 1 minuto, seguido por infusão de 50 µg/kg/min (0,05 mg/kg por minuto); se resposta inadequada, outra dose de ataque: 0,5 mg/kg em 1 minuto e infusão contínua de 100 µg/kg (0,1 mg/kg) por minuto; no máximo 300 µg/kg (0,3 mg/kg) por minuto.

CARDIOVERSÃO SINCRONIZADA

A cardioversão sincronizada²⁶ está recomendada para tratar a TPSV instável, a fibrilação atrial instável, o flutter atrial instável e a TSV monomórfica instável.

A recomendação de energia para a cardioversão elétrica sincronizada na fibrilação atrial é de 120 a 200 J (classe IIa)²⁷⁻²⁹. Já nas outras formas de TSV e no flutter atrial energias inferiores são suficientes (50-100J). Choques subsequentes podem ser realizados com aumentos graduais de energia. Nas taquicardias ventriculares monomórficas com pulso a energia inicial é de 100 J. As arritmias com polimorfismo no complexo QRS não admitem sincronização e o tratamento é a desfibrilação (choque não sincronizado) com carga máxima.

TAQUICARDIAS IRREGULARES

Fibrilação atrial (FA)³⁰

Uma taquicardia irregular com o complexo QRS estreito é provavelmente uma fibrilação atrial, a arritmia sustentada mais prevalente na prática clínica.

Outras possibilidades são a taquicardia multifocal atrial e a taquicardia sinusal com batimentos atriais prematuros.

A abordagem genérica da FA deve, como prioridade, abranger o controle da frequência (resposta ventricular).

Pacientes com FA presumivelmente superiores a 48h de evolução não devem ser conduzidos para reversão do ritmo, a menos que haja

instabilidade, decorrente da resposta ventricular elevada, em virtude do risco potencial de complicações tromboembólicas.

Caso a reversão para o ritmo sinusal esteja indicada, a anticoagulação prévia com heparina e um ecocardiograma transesofágico precedendo a terapia elétrica ou farmacológica são medidas importantes para a prevenção dessas complicações, após a retomada do ritmo sinusal.

Controle da frequência

Pacientes hemodinamicamente instáveis devem ser cardiovertidos imediatamente. Os bloqueadores de canais de cálcio e os betabloqueadores são os fármacos de escolha para controle de frequência nas fibrilações atriais de alta resposta ventricular (classe IIa). Digoxina³¹⁻³⁴ e amiodarona³⁵⁻³⁷ podem ser utilizados nos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, porém a possibilidade de reversão do ritmo com amiodarona deve ser levada em consideração. Um ritmo irregular com complexo largo deve ser considerado FA com pré-excitação. Fármacos como betabloqueadores, bloqueadores de canal de cálcio ou adenosina devem ser evitados sob o risco de provocarem aumento paradoxal de resposta ventricular. Habitualmente esses pacientes encontram-se instáveis e a cardioversão elétrica imediata está indicada. Nos casos de presença concomitante de condução por uma via acessória, estão contraindicados o digital³¹ (classe III), betabloqueadores (classe III) e bloqueadores de cálcio (classe III). Está indicada a cardioversão elétrica sincronizada (classe I). Se a cardioversão elétrica não puder ser feita, se não for bem sucedida ou se não for escolhida, pode-se optar por procainamida (classe IIb), propafenona (classe IIb), amiodarona (classe IIb), flecainida (classe IIb) ou cloridrato de sotalol por via venosa (classe IIb). Se houver a concomitância de FA, insuficiência cardíaca congestiva e síndrome de Wolff-Parkinson White, só se justifica o uso de amiodarona (classe IIb) (Figura 6).

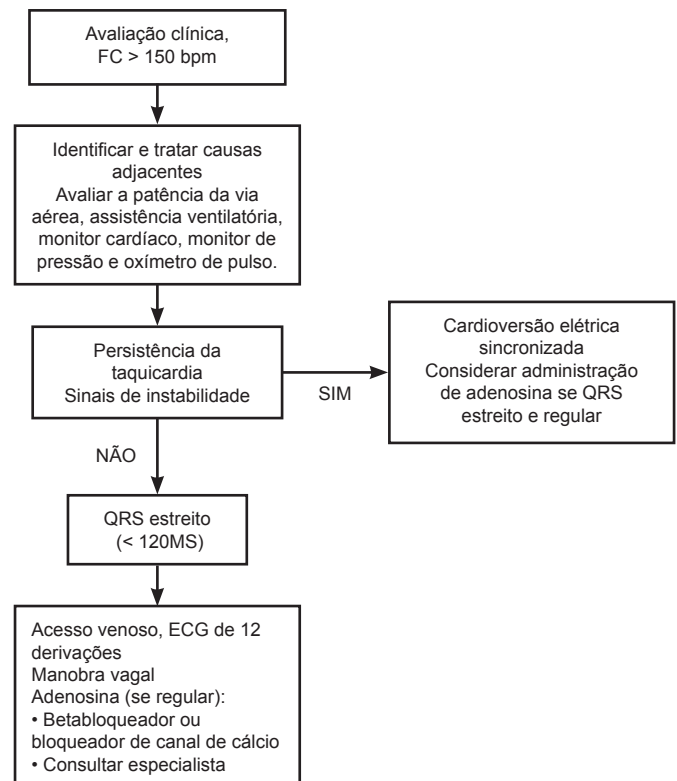


Figura 6 – Algoritmo para abordagem e tratamento das taquicardias supraventriculares.

REFERÊNCIAS

1. Wellens HJ. 25 years of insights into the mechanisms of Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the supraventricular arrhythmias. Pacing Clin Electrophysiol. Guidelines for Ambulatory Electrocardiography). 2003;26(9):1916-22.
2. Link MS. Introduction to the arrhythmias: a primer. EP Lab Digest. 2007;5(1):38-9.
3. Orejarena LA, Vidaillet H Jr, DeStefano F, et al. Paroxysmal supraventricular tachycardia in the general population. J Am Coll Cardiol. 1998;31(1):150-7.
4. Almendral J, Castellanos E, Ortiz M. Update: Arrhythmias (V). Paroxysmal supraventricular tachycardias and preexcitation syndromes. Rev Esp Cardiol. 2012;66(5):456-69.
5. Gursoy S, Steurer G, Brugada J, et al. Reveal-Investigators. Diagnostic hemodynamic mechanism of pounding in the neck in assessment of recurrent unexplained syncope with a new atrioventricular nodal reentrant tachycardia. N Engl J Med. 1992;327(11):772-4.
6. Link SM. Evaluation and initial treatment of supraventricular tachycardia. N Engl J Med. 2012;367(15):1438-48.
7. Josephson ME, Wellens HJ. Differential diagnosis of supraventricular tachycardia. Cardiol Clin. 1990;8(3):411-42.
8. Delacretaz E. Clinical practice. Supraventricular tachycardia. N Engl J Med. 2006;354(10):1039-51.
9. Brechenmacher C, Laham J, Iris L, et al. Histological study of abnormal conduction pathways in Wolff-Parkinson-White syndrome and Lown-Ganong Levine syndrome. Arch Mal Coeur Vaiss. 1974;67(5):507-25.
10. Neumar RW, Otto CW, Link MS, et al. Part 8: adult advanced cardiovascular life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2010;122:Suppl 3:S729-S767. [Erratum, Circulation 2011;123(6):e236.
11. Lim SH, Anantharaman V, Teo WS, et al. Comparison of treatment of supraventricular tachycardia by Valsalva maneuver and carotid sinus massage. Ann Emerg Med. 1998;31(1):30-5.
12. Wen ZC, Chen SA, Tai CT, et al. Electrophysiological mechanisms and determinants of vagal maneuvers for termination of paroxysmal supraventricular tachycardia. Circulation. 1998;98(24):2716-23.
13. Ornato JP, Hallagan LF, Reese WA, et al. Treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia in the emergency department by clinical decision analysis. Am J Emerg Med. 1988;6(6):555-60.
14. Hood MA, Smith WM. Adenosine versus verapamil in the treatment of supraventricular tachycardia: a randomized double-cross-over trial. Am Heart J. 1992;123(6):1543-9.
15. Rankin AC, Oldroyd KG, Chong E, et al. Adenosine or adenosine triphosphate for supraventricular tachycardias? Comparative double-blind randomized study in patients with spontaneous or inducible arrhythmias. Am Heart J. 1990;119(2 Pt 1):316-23.
16. Brady WJ Jr, DeBehnke DJ, Wickman LL, et al. Treatment of out-of-hospital supraventricular tachycardia: adenosine vs verapamil. Acad Emerg Med. 1996;3(6):574-85.
17. Morrison LJ, Allan R, Vermeulen M, et al. Conversion rates for prehospital paroxysmal supraventricular tachycardia (PSVT) with the addition of adenosine: a before-and-after trial. Prehosp Emerg Care. 2001;5(4):353-9.
18. Cairns CB, Niemann JT. Intravenous adenosine in the emergency department management of paroxysmal supraventricular tachycardia. Ann Emerg Med. 1991;20(7):717-21.
19. Davis R, Spitalnic SJ, Jagminas L. Cost-effective adenosine dosing for the treatment of PSVT. Am J Emerg Med. 1999;17(7):633-4.
20. Camm AJ, Garratt CJ. Adenosine and supraventricular tachycardia. N Engl J Med. 1991;325(23):1621-9.
21. Holdgate A, Foo A. WITHDRAWN: Adenosine versus intravenous calcium channel antagonists for the treatment of supraventricular tachycardia in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2012;15;2:CD005154.
22. Rankin AC, Rae AP, Oldroyd KG, et al. Verapamil or adenosine for the immediate treatment of supraventricular tachycardia. Q J Med. 1990;74(274):203-8.
23. Joshi PP, Deshmukh PK, Salkar RG. Efficacy of intravenous magnesium sulphate in supraventricular tachyarrhythmias. J Assoc Physicians India. 1995;43(8):529-31.
24. Gupta A, Naik A, Vora A, et al. Comparison of efficacy of intravenous diltiazem and esmolol in terminating supraventricular tachycardia. J Assoc Physicians India. 1999;47(10):969-72.
25. Boudon G, Lefkos N, Efthymiadis AP, et al. Intravenous administration of diltiazem in the treatment of supraventricular tachyarrhythmias. Acta Cardiol. 1995;50(2):125-34.
26. Buxton AE, Calkins H, Callans DJ, et al. ACC/AHA/HRS 2006 key data elements and definitions for electrophysiological studies and procedures: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (ACC/AHA/HRS Writing Committee to Develop Data Standards on Electrophysiology). Circulation. 2006;114(23):2534-70.
27. Lown B. Electrical reversion of cardiac arrhythmias. Br Heart J. 1967;29(4):469-89.
28. Mittal S, Ayati S, Stein KM, et al. Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation: comparison of rectilinear biphasic versus damped sine wave monophasic shocks. Circulation. 2000;101(11):1282-7.
29. Scholten M, Szili-Torok T, Kloortwijk P, et al. Comparison of monophasic and biphasic shocks for transthoracic cardioversion of atrial fibrillation. Heart. 2003;89(9):1032-4.
30. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2010;31(19):2369-429.
31. Intravenous digoxin in acute atrial fibrillation. Results of a randomized, placebo-controlled multicentre trial in 239 patients. The Digitalis in Acute Atrial Fibrillation (DAAF) Trial Group. Eur Heart J. 1997;18(4):649-54.
32. Jordaens L, Trouerbach J, Calle P, et al. Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm and rate control by digoxin in comparison to placebo. Eur Heart J. 1997;18(4):643-8.
33. Wattanasuwan N, Khan IA, Mehta NJ, et al. Acute ventricular rate control in atrial fibrillation: IV combination of diltiazem and digoxin vs IV diltiazem alone. Chest. 2001;119(2):502-6.
34. Jaeschke R, Oxman AD, Guyatt GH. To what extent do congestive heart failure patients in sinus rhythm benefit from digoxin therapy? A systematic overview and meta-analysis. Am J Med. 1990;88(3):279-86.
35. Galve E, Rius T, Ballester R, et al. Intravenous amiodarone in treatment of recent-onset atrial fibrillation: results of a randomized, controlled study. J Am Coll Cardiol. 1996;27(5):1079-82.
36. Thomas SP, Guy D, Wallace E, et al. Rapid loading of sotalol or amiodarone for management of recent onset symptomatic atrial fibrillation: a randomized, digoxin-controlled trial. Am Heart J. 2004;147(1):E3.
37. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. N Engl J Med. 2005;352(18):1861-72.

Síndrome metabólica e câncer de mama: revisão sistemática*

Metabolic syndrome and breast cancer: systematic review

Fernanda Seligmann Feitosa¹, Carlos Vicente Serrano Junior², Renan Lyuji Takemura³, Humberto Graner Moreira⁴, Auro Del Giglio⁵

*Recebido do Instituto do Coração (InCor) do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: As maiores causas de morte no Brasil são as doenças cardiovasculares e as neoplasias. Entre essas, a síndrome metabólica (SM) é atribuída como responsável por cerca de 40% das mortes ocorridas em mulheres acima de 20 anos, e o câncer de mama (CM) é a neoplasia mais comum em mulheres com idade abaixo de 60 anos. Todavia, ainda é desconhecido se existe ou não uma relação etiopatogênica entre ambas. O objetivo deste estudo foi avaliar a interrelação entre SM e CM e suas relações epidemiológicas, etiopatogênicas e clínicas.

CONTEÚDO: Revisão sistemática da literatura, através do Pubmed, por artigos com as palavras-chave “câncer de mama” e “síndrome metabólica”, sem restrição para data da publicação. Entre 186 artigos avaliados, foram selecionados 56, nos quais a associação entre CM e SM estava adequadamente relatada. Existem evidências consistentes de que o CM e a SM

não só compartilham diversos fatores de risco comuns (idade, dislipidemias, obesidade, hipertensão arterial, hiperglicemia, estados inflamatórios sistêmicos), como também o tratamento de uma afecção parece influenciar o prognóstico da outra doença. No entanto, ainda são incertos os mecanismos pelos quais a SM e seus componentes predis põem ao CM, ou se, na vigência desta, o tratamento da SM deva ser diferente daquelas preconizadas atualmente.

CONCLUSÃO: Este estudo explicou a clara correlação entre SM e CM. Contudo, ainda são necessários estudos que esclareçam todos os mecanismos fisiopatológicos envolvidos, consequentemente expandindo as possibilidades de tratamentos nestes casos.

Descritores: Câncer de mama, Doença cardiovascular, Neoplasia, Síndrome metabólica.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The major causes of death in Brazil are cardiovascular disease and cancer. Among these, the metabolic syndrome (MS) is considered responsible for about 40% of deaths in women over 20 years of age, and breast cancer (BC) is the most common cancer in women aged below 60 years. However, whether there is an etiopathogenic relationship between them is still unclear. The objective of this study was to evaluate the association between MS and BC, and their epidemiological, etiopathogenic and clinical relationships.

CONTENTS: Systematic review of literature through PubMed articles with the keywords “breast cancer” and “metabolic syndrome”, without restriction of date of publication. Among 186 articles assessed, 56 were selected in which the association between BC and MS were properly reported. There is consistent evidence that BC and MS not only share many common risk factors (i.e. age, dyslipidemia, obesity, hypertension, hyperglycemia, systemic inflammation), but also that the treatment of one of these conditions seems to influence the prognosis of the other one. However, the mechanisms by which MS and its components can predispose to BC are still uncertain, as well as, if in the presence of BC, the treatment of SM should be different from current guidelines.

CONCLUSION: This study explicit the clear correlation between SM and BC. However, further studies are needed to clarify all the pathophysiological mechanisms involved, thus expanding the possibilities of treatment in these cases.

Keywords: Breast cancer, Cancer, Cardiovascular disease, Metabolic syndrome.

1. Médica do Instituto do Coração (InCor) do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP); Cardiologista da Unidade de Emergências Cardiovasculares do InCor do HC-FMUSP). São Paulo, SP, Brasil

2. Professor Livre-Docente da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médico Assistente da Unidade Clínica de Coronariopatias Agudas do Instituto do Coração (InCor) do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) São Paulo, SP, Brasil

3. Graduando da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil

4. Cardiologista, Pós-Graduando (Doutorado) do Instituto do Coração (InCor) do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). São Paulo, SP, Brasil

5. Professor Titular de Hematologia e Oncologia da Faculdade de Medicina do ABC. Santo André, SP, Brasil

Apresentado em 12 de janeiro de 2012

Aceito para publicação em 23 de agosto de 2012

Endereço para correspondência:

Dr. Carlos Vicente Serrano Júnior

Instituto do Coração (InCor) - HCFMUSP

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, Bloco II Sala 12
Cerqueira César

05403-900 São Paulo, SP.

Fone: (11) 2662-5058

E-mail: cvserranojr@gmail.com

INTRODUÇÃO

Atualmente, as principais causas de morte no mundo e no Brasil são as doenças crônicas. Destas, destacam-se as doenças cardiovasculares (DCV) e as neoplasias. Estima-se que em 2004 cerca de 17,1 milhões de pessoas morreram de DCV, o que corresponde a 30% das mortes do planeta. O número de mortes por câncer é menor, porém, não menos preocupante: 7,4 milhões de mortes, 13% da mortalidade geral em 2004. Nos próximos anos, estes números tendem a crescer; com previsões que em 2030 os valores sejam de até 23,6 milhões de mortes por DCV e 12 milhões por câncer¹.

No Brasil, dados publicados em 2007 pelo departamento de informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) demonstram que as principais causas de óbito na população são: DCV (31,9%), neoplasias (16,7%), causas externas (13,5%), doenças respiratórias (10,8%), e doenças endocrinometabólicas (6%)².

Com o envelhecimento da população; entretanto, os pacientes tendem a apresentar múltiplas doenças, e a superposição de comorbidades que já são individualmente frequentes em uma dada população levanta questões acerca de como estas doenças podem se relacionar do ponto de vista etiopatogênico. Isto é, se a presença de uma delas pode aumentar a chance de aparecimento da outra, e como elas podem contribuir em conjunto para o aumento da morbimortalidade dessa mesma população. Por exemplo, a SM, responsável por cerca de 40% das mortes ocorridas em mulheres com mais de 20 anos em 2004 e o câncer de mama (CM), câncer mais frequente no mundo em mulheres com idade abaixo de 60 anos³, são doenças frequentes na população feminina. Todavia, ainda é desconhecido se existe ou não uma relação etiopatogênica entre ambas.

Por conseguinte, neste estudo, o objetivo foi revisar a literatura que aborda a inter-relação entre estas duas comorbidades e tentar responder se existe relação epidemiológica, etiopatogênica e clínica entre a SM e o CM, como o risco de mortalidade de uma dada mulher portadora tanto de CM quanto de SM pode ser influenciado pela concomitância destas duas afecções, e se existe alguma correlação entre o tratamento das duas condições.

MÉTODO

Foram pesquisadas no Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) cruzamentos das seguintes palavras-chave: “síndrome metabólica” e “câncer de mama”. Foram avaliados os artigos obtidos nesta primeira análise e buscou-se em suas citações por mais artigos relevantes.

RESULTADOS

No cruzamento das referências com as palavras-chave citadas, sem restrição de datas, obteve-se 142 publicações, das quais 53 eram revisões, e 59 não possuíam informações relacionadas à SM e/ou ao CM. Dos 30 artigos restantes, cinco não estavam disponíveis, e os demais 25 foram lidos integralmente. Destes, 14 foram incluídos na pesquisa e 11 foram excluídos por não apresentarem informações relevantes ou tangenciarem o tema proposto. Ao final, foram acrescentados 44 artigos não encontrados na busca cruzada inicial; através de análise de referências dos artigos inicialmente inclusos, totalizando 58 artigos analisados.

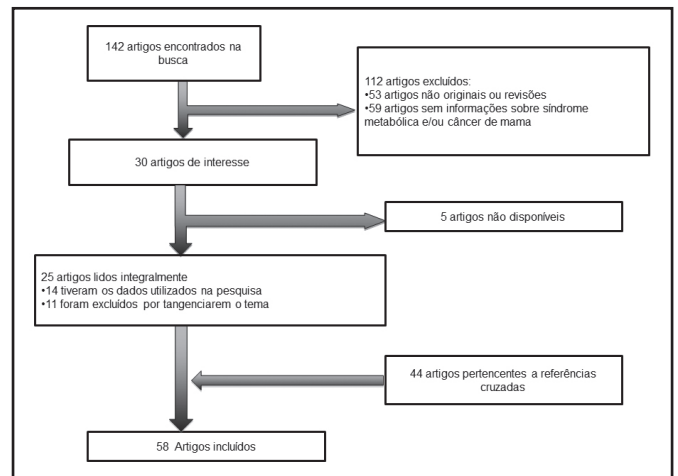


Figura 1 – Flow chart da pesquisa por artigos relevantes de acordo com os critérios utilizados.

Síndrome metabólica e câncer de mama: aspectos epidemiológicos, etiopatogênicos e clínicos.

A SM caracteriza-se pela associação de fatores de risco cardiovasculares em um mesmo indivíduo e tem sido associada a aumento no risco de CM⁴, além da já conhecida associação com doença coronariana, acidente vascular encefálico e doença vascular periférica⁵. Esta síndrome é definida pela presença de obesidade visceral ou centrípeta, associada a alterações da pressão arterial, do perfil lipídico e do metabolismo da insulina.

Existem diferentes critérios para a definição de SM, entre eles os conceitos da Organização Mundial da Saúde (OMS)⁶, do *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III)⁷, revisado em 2004, e da *International Diabetes Association* (IDA)⁸. Não há consenso sobre a melhor definição de SM a ser utilizada, porém, em nosso meio, a definição mais empregada é a da IDA, que exige a presença de obesidade visceral, associada à pelo menos, dois outros fatores de risco, conforme a tabela 1.

O diagnóstico de SM inclui a presença de obesidade abdominal como condição essencial e dois ou mais dos critérios citados na tabela 1.

Não existem dados epidemiológicos acerca da prevalência desta síndrome no Brasil, mas estudos em diferentes países estimam que as taxas variem de 12% a 28% em homens e de 10% a 40% em mulheres⁹⁻¹². Estudos regionais brasileiros estimam que esta prevalência varie entre 17% e 29%¹³⁻¹⁵.

Apesar dos mecanismos moleculares específicos subjacentes ao desenvolvimento da SM não serem completamente conhecidos, acredita-se que esta condição tenha etiologia multifatorial, na qual está presente um estado de inflamação crônica, com aumento dos níveis circulantes de marcadores inflamatórios, como a interleucina-6 e o fator de necrose tumoral, assim como a leptina. Além disso, acredita-se que estão envolvidos na gênese da SM: estado de hiperinsulinemia, com aumento das concentrações de fator de crescimento do tipo insulina (IGF-1); aumento da ingestão de carboidratos refinados e gordura saturada; predisposição genética e, possivelmente, aumento dos níveis de estrogênio circulantes¹⁶⁻²¹.

O CM é o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo, e o mais comum entre as mulheres no Brasil. Nos Estados Unidos, ele

Tabela 1 – Critérios para definição de síndrome metabólica.

Critérios	Definição
Obesidade Abdominal	
Homens	
Branco de origem europeia e negros	≥ 94 cm
Sul-Asiáticos, ameríndios e chineses	≥ 90 cm
Japoneses	≥ 85 cm
Mulheres	
Branca de origem europeia, negra, sul-asiáticas, ameríndias e chinesas	≥ 80 cm
Japonesas	≥ 90 cm
Triglicérides	≥ 150 mg/dL ou tratamento para hipertrigliceridemia
HDL-colesterol	
Homens	< 40 mg/dL
Mulheres	< 50 mg/dL
Pressão Arterial	
Sistólica, ou	≥ 130 mmHg ou tratamento para hipertensão arterial
Diastólica	≥ 85 mmHg ou tratamento para hipertensão arterial
Glicemia de Jejum	≥ 100 mg/dL ou tratamento para diabetes <i>mellitus</i>

Adaptada da IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose¹⁰.

é o segundo câncer mais frequente na população feminina, perdendo apenas para o câncer de pulmão. Responde por 22% dos casos novos de câncer a cada ano no Brasil, de acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA). Sabe-se também que as taxas de mortalidade por CM continuam elevadas, muito provavelmente porque a doença ainda é diagnosticada em estádios avançados.

Este câncer é relativamente raro antes dos 35 anos, porém, acima desta faixa etária sua incidência cresce rápida e progressivamente. Estatísticas indicam aumento de sua incidência tanto nos países desenvolvidos quanto naqueles em desenvolvimento. Segundo a OMS, nas décadas de 1960 e 1970 registrou-se um aumento de 10 vezes nas taxas de incidência ajustadas por idade nos Registros de Câncer de Base Populacional de diversos continentes³.

Os CM podem ser *in situ*, quando não passam das primeiras camadas de célula destes ductos, ou invasivos, quando invadem o tecido conjuntivo subjacente, de onde podem se espalhar para outras partes do corpo. A maioria dos CM, *in situ* ou invasivos, iniciam-se nas células dos ductos das mamas, sendo chamados de carcinoma ductal. Os cânceres que começam nos lóbulos da mama são chamados de carcinoma lobular e são menos comuns que o primeiro.

A etiopatogenia do CM ainda não está claramente elucidada, mas sabe-se que está relacionada ao aumento de produção e ao tempo de exposição a níveis elevados de hormônios específicos (por exemplo, hormônios sexuais, insulina e IGF-1), os quais estão associados à proliferação das células mamárias e, possivelmente, a sua transformação maligna. Portanto, entende-se vários dos fatores de risco para CM como cenários que alteram o equilíbrio hormonal, como, por exemplo, menopausa em idade mais

avançada ou menarca precoce, que alteram o tempo de exposição ao estrógeno; e a obesidade, pela maior conversão periférica de androstenediona em estradiol e também pela maior produção de IGF-1. Portanto, se deduz que alterações hormonais, tais como aumento dos níveis estrogênicos, de insulina e do IGF-1, por vezes associados a situações tais como a obesidade, podem estar presentes tanto no CM como na SM e compor, pelo menos em alguns casos, uma base comum para se entender o surgimento de ambas as afecções.

Pode-se observar correlação entre SM e CM a partir da faixa etária acometida. As duas doenças são mais prevalentes em mulheres na pós-menopausa. Quase todos os componentes da SM já foram correlacionados de forma independente ao CM e à pior prognóstico desta doença, mas os dados atuais sugerem que eles agem também de forma sinérgica, sendo o risco proporcional ao número de componentes da síndrome que a paciente apresenta²². Um estudo longitudinal publicado em 2009, entretanto, não demonstrou associação entre presença de SM e risco de CM. Porém, quando avaliadas as mulheres que apresentavam o diagnóstico de SM há pelo menos três anos, houve aumento do risco de CM, tanto *in situ* (HR 1,84; IC95% 1,12-3,01), quanto invasivo (HR 1,77 IC95% 1,01-3,12)²³. Dados epidemiológicos sugerem que, assim como a SM, o CM também tem correlação com a ingestão de dieta rica em gorduras²⁴⁻²⁶.

Existem ainda outras evidências da correlação entre SM ou seus componentes e o CM. Vários estudos têm demonstrado correlação entre alterações no metabolismo lipídico, especialmente baixos níveis de HDL e aumento de triglicérides e CM²⁷⁻³⁰. Um estudo prospectivo de caso-controle demonstrou que, após tempo médio de 13 anos de seguimento, a SM foi significativamente associada a um risco 58% maior de desenvolver CM (HR 1,58 IC 95% 1,07-2,33). Neste estudo, após análise individual dos componentes da SM, só o HDL baixo e o aumento dos triglicérides estiveram significativamente associados ao aumento do risco de CM¹⁹.

A obesidade, definida em adultos como índice de massa corpórea (IMC) maior que 30 kg/m², têm sido relacionadas de forma independente ao risco aumentado de CM e às taxas de mortalidade aumentadas em mulheres pós-menopausa³¹. Estudo irlandês demonstrou que a prevalência de SM em pacientes com CM girou em torno de 40% e que pacientes com estágio mais avançado da doença tem mais obesidade central, níveis mais altos de proteína C-reativa, hiperinsulinemia, hiperglicemia e SM do que as mulheres em estágios iniciais da neoplasia²⁶. Durante o tratamento quimioterápico as pacientes tendem a ganhar peso³², e, apesar do valor prognóstico desta alteração ainda não estar bem definido na literatura, se as mulheres obesas tendem a ter maiores taxas de recorrência da doença⁹. Elas têm risco aumentado para tumores maiores e mais metástases quando comparadas àquelas sem obesidade³⁴.

Os mecanismos através dos quais a SM e seus componentes predispoem ao CM ainda não são conhecidos. Um possível mecanismo de interação entre a SM e o CM envolve o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1). A obesidade, presente na SM, causa aumento dos níveis circulantes de IGF-1 mediado pelo aumento de leptina, que atua como pró-mitógeno. Um estudo recente demonstrou que, *in vitro*, o cotratamento com leptina e IGF-1 promoveu um aumento significativo da proliferação, invasão e migração das células cancerígenas do tumor de mama.

Através de um mecanismo de sinergismo entre estas duas moléculas, houve também aumento da ativação do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR). Quando foi utilizado um antagonista da ação do EGFR, o erlotinib ou o lapatinib houve inibição da invasão e da migração induzidas pela leptina e pelo IGF-1 nas células cancerígenas²⁶.

Além do IGF-1, um hormônio chave parece ser a insulina, que pode tanto atuar através da interação direta com receptores de insulina e receptores de IGF, os quais se relacionam à proliferação celular³⁵, como, de forma indireta, através do seu efeito nos níveis de IGF-1 circulante e de suas proteínas ligantes³⁶.

No que diz respeito à associação entre níveis de glicemia de jejum e CM, alguns estudos demonstraram uma associação positiva³⁷⁻³⁹, entretanto, outros estudos foram neutros^{40,41}. A hiperinsulinemia pode ser um mecanismo importante na correlação entre as duas doenças, já que este hormônio apresenta atividade mitogênica e pode promover proliferação de células epiteliais mamárias e de linhagens de células tumorais da mama^{42,43}.

Um estudo de caso-controle populacional com mulheres americanas brancas e afro-americanas demonstrou que o aumento da relação cintura-quadril (RCQ) e do IMC está associado a um aumento do risco basal de CM, especialmente em mulheres na pré-menopausa⁴⁴.

Alguns estudos já tentaram correlacionar a presença de hipertensão arterial e o uso de fármacos anti-hipertensivos ao risco de CM. Um estudo de caso-controle realizado na Califórnia em 2006 demonstrou que as mulheres entre 50 e 75 anos que apresentavam história prévia de hipertensão tinham risco aumentado de desenvolver CM em relação aos seus controles (OR 1,77; IC 95% 1,04 – 3,03). Neste estudo, o uso de diuréticos, mas não de outros fármacos anti-hipertensivos, também foi associado a aumento do risco de CM (OR 1,79; IC 95% 1,07-3,01)⁴⁵. Outro estudo retrospectivo publicado em 2010 também correlacionou o uso de fármacos anti-hipertensivos por mais de 5 anos a um discreto aumento nesse risco (RR = 1,18; IC 95% 1,02-1,36), porém, somente para aqueles positivos para receptores de estrogênio e em mulheres peri-menopausa⁴⁶. Alguns agentes anti-hipertensivos, como bloqueadores do canal de cálcio, inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores do receptor da aldosterona já tiveram sua correlação com cânceres avaliada; esta associação, entretanto, não foi comprovada em nenhum estudo^{47,48}.

Por outro lado, nas pacientes já com diagnóstico de CM, a prevalência de hipertensão arterial sistêmica, que antes era semelhante à da população geral, tem aumentado após a introdução dos inibidores da angiogênese⁴⁹. Alguns quimioterápicos, como bevacizumabe, sutinibe e sorafenibe, vatalanibe, pazopanibe, mosemamibe, axitinibe e aflibercept, podem ainda agravar a hipertensão pré-existente. Outros, como a cisplatina e a ciclosporina, têm efeitos nefrotóxicos e hipertensivos. A presença de hipertensão arterial nas pacientes com CM parece também ser um fator de pior prognóstico. Estudo retrospectivo, após seguimento de 8,9 anos, demonstrou que as mulheres negras com CM que apresentavam hipertensão tinham mortalidade global maior que aquelas não hipertensas, mesmo após ajuste para idade, tipo de tumor e tratamento oncológico realizado (HR 1,33; IC 95% 1,07-1,67). O mesmo não foi observado nas mulheres brancas. Este estudo, entretanto, não avaliou a presença de tratamento anti-hipertensivo, o que pode ser considerado um viés⁵⁰.

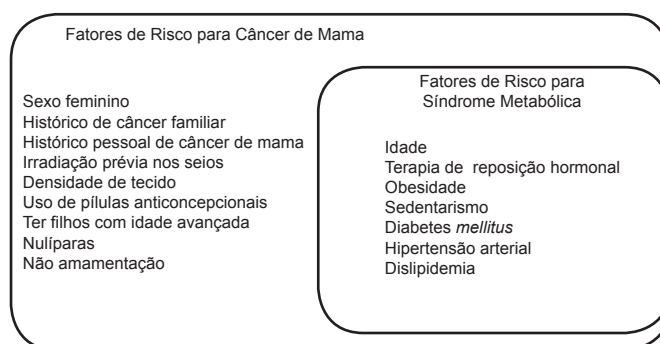


Figura 2 – Fatores de risco para câncer de mama e síndrome metabólica.

Em estudos mais antigos, os mecanismos patogênicos que ligam a hipertensão arterial ao CM foram avaliados, sendo proposto que alterações do metabolismo do cálcio, com aumento da expressão de trifosfato de inositol e do cálcio citosólico, estejam envolvidas na patogênese da hipertensão e dos mecanismos iniciais da proliferação celular que são ativados por oncogenes⁵¹. Outro estudo de 1975 sugeriu anormalidades da ligação de carcinogênicos ao DNA em linfócitos de pacientes hipertensos⁵². Foi também sugerido que pacientes hipertensos podem ter anormalidades na relação entre o crescimento de células musculares lisas e no apoptose destas células, além do possível papel de neurohormônios como as catecolaminas, angiotensina II, vasopressina e insulina na patogênese destas duas doenças⁵¹. Entretanto, de acordo com estudo recente, apesar da correlação entre hipertensão e câncer estar bem estabelecida, nenhum dos potenciais mecanismos desta associação foi bem estudado ou elucidado⁵³.

Além dos mecanismos de natureza hormonal descritos, várias hipóteses têm sido geradas para elucidar esta inter-relação, entre elas, a de que a SM promova aumento dos níveis circulantes do inibidor de ativação do plasminogênio (PAI-1). Esta molécula, apesar de inibir *in vitro* a uroquinase e, conseqüentemente, inibir a migração e a invasão celular, *in vivo* ela desempenha o papel inverso, estando associado à pior prognóstico no CM, fenômeno chamado de paradoxo do PAI-1. Na SM, as citocinas dos adipócitos alteram a expressão de PAI-1 e promovem angiogênese migração de células tumorais e formação de micropartículas pró-coagulantes circulantes a partir de células endoteliais, as quais geram trombina e amplificam a cascata de formação de PAI-1. Desta forma, acredita-se que a SM, além de ser um fator de risco, pode também conferir um pior prognóstico no CM^{54,55}.

Como o risco de mortalidade de uma dada mulher portadora de ambos (CM e SM) pode ser influenciado pela concomitância destas duas afecções?

Na figura 3 está representado o programa *Adjuvant Online* (disponível em <https://www.adjuvantonline.com/breastnew.jsp>), desenvolvido para tentar prever o risco de mortalidade de uma mulher com CM, de acordo com diversas variáveis, como idade, presença de comorbidades, tipo e tamanho do tumor.

Nas mulheres com CM, uma porcentagem da sua mortalidade é inerente à doença de base, variável de acordo com a gravidade do câncer. Entretanto, grande parte destas mulheres sobrevive à doença e passa a ter sua qualidade de vida e sobrevida comprometida

Figura 3 - Ferramenta Adjuvante Online (disponível em <https://www.adjuvantonline.com/breastnew.jsp>).

das por doenças não oncológicas e, em grande parte, por doenças cardiovasculares (estimado na barra em cinza escuro na figura 3). A ferramenta também estima a redução de mortalidade esperada pelo CM de acordo com a terapia adjuvante administrada. Entretanto, existem poucos estudos na literatura que avaliem os fatores relacionados à mortalidade por causas não oncológicas no CM (barra em cinza escuro).

Um estudo publicado na *Journal of American Medical Association* em 2001 acompanhou 1800 mulheres na pós-menopausa com diagnóstico de CM, a fim de determinar as principais causas de morte. Após 30 meses de seguimento, foi observado que a doença oncológica foi a responsável pela mortalidade em apenas 51% das pacientes, e que a doença cardiovascular se relacionou a 17% dos óbitos, sendo a segunda causa de morte nesta população⁵⁶. O risco de morte ou doença cardiovascular nas pacientes com CM varia grandemente, de acordo com a presença de fatores de risco cardiovasculares e de doença cardiovascular já estabelecida. Uma estimativa deste risco, em 10 anos, pode ser feita através do cálculo do escore de risco de Framingham, amplamente utilizado pelos cardiologistas e já validado em diversas populações.

O escore de risco de Framingham leva em consideração a idade da mulher, os níveis de colesterol, de pressão arterial e a presença de tabagismo. Este escore, entretanto, pode subestimar o risco de pacientes jovens e de mulheres. Para minimizar este erro, as diretrizes brasileiras de dislipidemia estipularam fatores agravantes, na presença dos quais se devem considerar o paciente como pertencente a uma categoria de risco mais alta. Assim, esta diretriz preconiza que pacientes portadores de SM sejam considerados de mais alto risco do que aqueles que não apresentem a síndrome¹⁰. Atualmente, o papel da SM como fator de risco cardiovascular adicional, em acréscimo ao risco isolado de seus componentes, tem sido muito discutido. As últimas evidências, entretanto, corroboram o peso desta entidade como contribuinte para pior prognóstico, como demonstrado por uma metanálise publicada recentemente, na qual a presença de SM aumentou o risco de doença cardiovascular (RR 2,35; IC 95% 2,02 – 2,73), de mortalidade cardiovascular (RR 2,40; IC 95% 1,87 – 3,08), de mortalidade por todas as causas (RR 1,58; IC 1,39 – 1,78), de infarto agudo do miocárdio (RR 1,99; IC 1,61 – 2,46), e de acidente vascular encefálico (RR 2,27; IC 95% 1,80 – 2,85). Nesta metanálise, o risco se manteve mesmo em pacientes não diabéticos⁵⁷.

Alguns estudos têm avaliado o impacto do tratamento da SM na redução do risco cardiovascular. Uma *coorte* prospectiva demonstrou que o tratamento intensivo de pacientes diabéticos com SM, envolvendo o controle dos níveis de pressão arterial, glicemia e colesterol, pode resultar em redução de cerca de 50% das complicações macro e microvasculares. Já nos pacientes que apresentam SM, acredita-se que até 80% dos eventos coronarianos poderiam ser prevenidos com o tratamento adequado da síndrome^{58,59}.

Além de não haver estudos em pacientes com CM sobre os fatores que influenciam a mortalidade não oncológica, também são escassos, nesta população, os estudos que avaliaram o impacto do controle da SM e de seus componentes no prognóstico e na mortalidade do câncer. Aparentemente, fatores relacionados ao estilo de vida, como a prática de exercício físico e o controle de peso também influenciam nesta mortalidade.

Estudos que fizeram seguimento de mulheres pós-tratamento de CM em estágio primário sugerem que o hábito alimentar está relacionado à mortalidade dessas pacientes por causas não relacionadas ao CM. Aumento da aderência à dieta moderada, com consumo preferencial de frutas, vegetais, legumes, carne branca e alimentos com pouca gordura foi associada à diminuição estatisticamente significativa da mortalidade geral (P trend = 0,02; HR para o quartil mais alto=0,57; IC 95% 0,36 a 0,90) e mortalidade por causas não relacionadas ao CM (P trend = 0,003; HR para o quartil mais alto = 0,35; IC 95% 0,17 a 0,73). O padrão de dieta não influenciou a mortalidade por CM em si^{60,61}.

Um estudo de 2009 mostra que mulheres que aumentaram a prática de atividade física após diagnóstico de câncer, possuíam risco de mortalidade 45% menor em relação às mulheres que foram sedentárias antes e mantiveram-se após diagnóstico de câncer (HR = 0,55; IC 95% 0,22 a 1,38)⁶². Entre mulheres para as quais se conhecia a positividade ou não da expressão de receptores hormonais para estrogênio (ER) em seus tumores primários, a relação inversa entre atividade física e morte foi observada em mulheres cujo tumor era ER positivo, mas não entre mulheres com ER negativo. Outro estudo também evidenciou forte influência da atividade física nas mortes por CM entre as mulheres com ER positivo (RR = 0,50; IC 95% 0,34 a 0,74)⁶³.

Ainda não existem dados na literatura sobre o risco cardiovascular conferido pela SM especificamente em pacientes portadoras de CM, mas, conforme o exposto acredita-se que a SM e o CM não só compartilham dos mesmos fatores de risco, como também o tratamento de uma afecção (por exemplo, no caso da obesidade) parece ter influência no prognóstico da outra doença.

Apesar das evidências crescentes da correlação entre estas duas doenças, ainda não existem estudos que investigaram se, na vigência do CM, a abordagem e o tratamento da SM e de seus componentes devam ser diferentes, nem mesmo que as metas terapêuticas devam ser alteradas daquelas propostas para a população geral. A I Diretriz Brasileira de Oncocardiologia⁴⁸ advoga que a meta pressórica nas pacientes hipertensas com CM deve ser a mesma da população geral, conforme estratificado pelo risco cardiovascular. A única ressalva feita é que, nas pacientes em uso de inibidores da angiogênese, os bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos estão contraindicados, já que inibe o CYP3A4, via de metabolização desses quimioterápicos.

É provável que o rastreamento precoce e o tratamento mais agres-

sivo destas condições sejam efetivos, apesar de não haver dados na literatura a este respeito. Entretanto, pesquisas têm sido promissoras ao demonstrar que os fármacos comumente utilizados para tratamento da SM podem ter benefícios também no CM.

Por exemplo, estudos recentes sugerem que as estatinas, utilizadas para redução do colesterol, podem agir como um fator de proteção contra o CM. Estudo *in vitro* e em animais demonstrou que estes fármacos podem ter efeito anticancerígeno, inibindo a proliferação e o crescimento de células tumorais do CM ao diminuir a ativação de PAI-1 e de fator nuclear kappaB (NF-kappaB)⁶⁴. Outro estudo *in vitro* demonstrou que a sinvastatina e a lovastatina possuem efeito inibitório na invasão de células mamárias cancerígenas induzidas pelo H-Ras, com diminuição da expressão de metaloproteinases (MMP) e inibição da transdução de sinais⁶⁵. Já em humanos, um estudo de *coorte* francês publicado em 2010 demonstrou que o uso de fármacos hipolipemiantes foi associado a menor risco de CM (HR 0,79; IC 95% 0,68–0,93), exaltando possível efeito na inibição da proliferação de células cancerígenas⁶⁶.

A metformina, medicação amplamente utilizada em pacientes com resistência à insulina e diabetes, pode ser benéfica e melhorar o prognóstico das pacientes com CM. Estudos demonstram que esta medicação possui atividade antitumoral pela ativação da proteína-quinase ativada pela AMP (AMPK) e subsequente inibição da mTOR, assim como pelo aumento dos níveis séricos de insulina. Entre os efeitos da metformina, pode-se citar inibição da proliferação, invasão e angiogênese de células neoplásicas e superação da resistência à quimioterapia, hormonioterapia e inibição do HER2. O fármaco parece também ter efeito sinérgico à quimioterapia na supressão do crescimento tumoral quando avaliada em animais com CM⁶⁷.

Por outro lado, também não há evidências de que, na presença de SM ou doença cardiovascular manifesta, contanto que estável, o tratamento do CM deva ser diferente. Pelo contrário, evidências recentes sugerem que as medicações utilizadas no tratamento do CM podem ter benefícios também sobre o perfil lipídico e, portanto, no tratamento da SM. Em estudo prospectivo, controlado por placebo, o uso de toremifeno foi associado a redução nos níveis de colesterol total, LDL-colesterol e a aumento do HDL-colesterol, em comparação ao placebo. Já com o uso de tamoxifeno foi observado diminuição do colesterol total e do LDL. O impacto clínico destas alterações, entretanto, nunca foi avaliado⁶⁸.

DISCUSSÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS

Muito pouco ainda é conhecido sobre a complexa interação etiopatogênica entre o CM e a SM. Apesar de encontrar um número razoável de estudos sobre o tema na literatura, estes são em sua maioria observacionais e com resultados às vezes conflitantes. Por não serem estudos prospectivos ou aleatórios, a maioria das pesquisas disponíveis é capaz apenas de aventar hipóteses, mas não consegue dar respostas definitivas sobre o assunto. Por este motivo, faltam também na literatura atual, dados que sugiram a melhor forma de tratar os pacientes com concomitância das duas afecções. Já que a maioria das evidências aponta para uma correlação de risco entre as duas afecções, inclusive com piores prognósticos, ape-

sar da falta de evidências a este respeito, sugere-se que as mulheres diagnosticadas com SM devam ser submetidas a rastreamento precoce para CM. Uma vez feito o diagnóstico das duas comorbidades numa mesma paciente, sugere-se que estas sejam tratadas de forma agressiva, inclusive com controle restrito dos fatores de risco cardiovasculares, visando possivelmente uma melhora da morbimortalidade, tanto oncológica, quanto cardiológica.

Espera-se que este estudo possa incentivar novas pesquisas sobre a interessante correlação entre as duas doenças, para que, no futuro, seja possível uma melhor caracterização epidemiológica da associação SM/CM, melhor definição dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos e consequentemente das possibilidades de tratamentos nestes casos.

REFERÊNCIAS

1. Base de dados da World Health Organization (WHO) – Disponível em <http://www.who.int/mediacentre>.
2. Indicadores e Dados Básicos – Brasil, 2009. IDB-2009. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2009/matriz.htm><http://www.datasus.gov.br/idb>
3. Base de dados da World Health Organization (WHO) – Disponível em http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241563857_eng.pdf
4. Maiti B, Kundranda MN, Spiro TP, et al. The association of metabolic syndrome with triple negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;121(2):479-83.
5. Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, et al. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation.* 2004;109(1):42-6.
6. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15(7):539-53.
7. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA.* 2001;285(19):2486-97.
8. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet.* 2005;366(9491):1059-62.
9. Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care.* 2003;26(3):575-81.
10. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men in women. *Arch Intern Med.* 2004;164(10):1066-76.
11. Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gómez-Perez FJ, et al. High prevalence of metabolic syndrome in Mexico. *Arch Med Res.* 2004;35(1):76-81.
12. Oh JY, Hong YS, Sung YA, et al. Prevalence and factor analysis of metabolic syndrome in an urban Korean population. *Diabetes Care.* 2004;27(8):2027-32.
13. Souza LJ, Gicovate Neto C, Chalita FEB, et al. Prevalência de obesidade e fatores de risco cardiovascular em Campos, Rio de Janeiro. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2003;47(6):669-76.
14. Salaroli LB, Barbosa GC, Mill JG, et al. Prevalência de síndrome metabólica em estudo de base populacional, Vitória, ES-Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51;1143-52.
15. Oliveira EP, Souza MLA, Lima MDA. Prevalência de síndrome metabólica em uma área rural do semi-árido baiano. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006;50(3):456-65.

16. Kaaks R, Berrino F, Key T et al. Serum sex steroids in premenopausal women and breast cancer risk within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(10):755-65.
17. Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Bush TL, et al. A prospective study of endogenous hormones and breast cancer. *Cancer Detect Prev.* 1994;18(1):79-85.
18. Kabuto M, Akiba S, Stevens RG, et al. A prospective study of estradiol and breast cancer in Japanese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000;9(6):575-9.
19. Wysowski DK, Comstock GW, Helsing KJ, et al. Sex hormone levels in serum in relation to the development of breast cancer. *Am J Epidemiol.* 2000;125(5):791-9.
20. Eliassen AH, Missmer SA, Tworoger SS, et al. Endogenous steroid hormone concentrations and risk of breast cancer: does the association vary by a woman's predicted breast cancer risk? *J Clin Oncol.* 2006;24(12):1823-30.
21. Rosenberg CR, Pasternack BS, Shore RE, et al. Premenopausal estradiol levels and the risk of breast cancer: a new method of controlling for day of the menstrual cycle. *Am J Epidemiol.* 1994;140(6):518-25.
22. Agnoli C, Berrino F, Abagnato CA, et al. Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer in the ORDET cohort: a nested case-control study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010;20(1):41-8.
23. Kabat GC, Kim M, Chlebowski RT, et al. A longitudinal study of the metabolic syndrome and risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(7):2046-53.
24. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 2003;348(17):1625-38.
25. Duncan AM. The role of nutrition in the prevention of breast cancer. *AACN Clin Issues.* 2004;15(1):119-35.
26. Bingham SA, Luben R, Welch A, et al. Are imprecise methods obscuring a relation between fat and breast cancer? *Lancet.* 2003;362(9379):212-4.
27. Rosato V, Bosetti C, Talamini R, et al. Metabolic syndrome and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *Ann Oncol.* 2011;22(12):2687-92.
28. Furberg AS, Espetvedt S, Emaus A, et al. Low high-density lipoprotein cholesterol may signal breast cancer risk: recent findings and new hypotheses. *Biomark Med.* 2007;1(1):121-31.
29. Furberg AS, Jasienska G, Bjurstaam N, et al. Metabolic and hormonal profiles: HDL cholesterol as a plausible biomarker of breast cancer risk. The Norwegian EBBA Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(1):33-40.
30. Furberg AS, Veierød MB, Wilsgaard T, et al. Serum high-density lipoprotein cholesterol, metabolic profile, and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(15):1152-60.
31. Healy LA, Ryan AM, Carroll P, et al. Metabolic syndrome, central obesity and insulin resistance are associated with adverse pathological features in postmenopausal breast cancer. *Clin Oncol.* 2010;22(4):281-8.
32. Costa LJM, Varella PCS, Giglio A. Weight changes during chemotherapy for breast cancer. *Sao Paulo Med J.* 2002;120(4):113-7.
33. Ziegler RG. Anthropometry and breast cancer. *J Nutr.* 1997;127(5 Suppl):924S-928S.
34. Saxena NK, Taliaferro-Smith L, Knightn BB, et al. Bidirectional crosstalk between leptin and insulin-like growth factor-I signaling promotes invasion and migration of breast cancer cells via transactivation of epidermal growth factor receptor. *Cancer Res.* 2008;68(23):9712-22.
35. Frasca F, Pandini G, Vigneri R, et al. Insulin and hybrid insulin/IGF receptors are major regulators of breast cancer cells. *Breast Dis.* 2003;17(1):73-89.
36. Kaaks R. Nutrition, hormones, and breast cancer: is insulin the missing link? *Cancer Causes Control.* 1996;7(6):605-25.
37. Muti P, Quattrin T, Grant BJ, et al. Fasting glucose is a risk factor for breast cancer: a prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11(11):1361-8.
38. Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S. Hyperinsulinemia and increased risk of breast cancer: findings from the British Women's Heart and Health Study. *Cancer Causes Control.* 2004;15(3):267-75.
39. Rapp K, Schroeder J, Klenk J, et al. Fasting blood glucose and cancer risk in a cohort of more than 140,000 adults in Austria. *Diabetologia.* 2006;49(5):945-52.
40. Manjer J, Kaaks R, Riboli E, et al. Risk of breast cancer in relation to anthropometry, blood pressure, blood lipids and glucose metabolism: a prospective study within the Malmo Preventive Project. *Eur J Cancer Prev.* 2001;10(1):33-42.
41. Jee SH, Ohrr H, Sull JW, et al. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *JAMA.* 2005;293(2):194-202.
42. Gail M. Evaluating serial cancer marker studies in patients at risk of recurrent disease. *Biometrics.* 1981;37(1):67-78.
43. Milazzo G, Giorgino F, Damante G, et al. Insulin receptor expression and function in human breast cancer cell lines. *Cancer Res.* 1992;52(14):3924-30.
44. Hall IJ, Newman B, Millikan RC, et al. Body size and breast cancer risk in black women and white women: the Carolina Breast Cancer Study. *Am J Epidemiol.* 2000;151(8):754-64.
45. Largent JA, McEligot AJ, Ziogas A, et al. Hypertension, diuretics and breast cancer risk. *J Hum Hypertens.* 2006;20(10):727-32.
46. Largent JA, Bernstein L, Horn-Ross PL, et al. Hypertension, antihypertensive medication use, and breast cancer risk in the California Teachers Study cohort. *Cancer Causes Control.* 2010;21(10):1615-24.
47. Mason RP. Calcium channel blockers, apoptosis and cancer: is there a biologic relationship? *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(7):1857-66.
48. Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, et al. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2010;11(7):627-3.
49. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Brasileira de Cardiologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(2 Suppl 1):1-52.
50. Braithwaite D, Tammemagi CM, Moore DH, et al. Hypertension is an independent predictor of survival disparity between African-American and white breast cancer patients. *Int J Cancer.* 2009;124(5):1213-9.
51. Meyer P. Increased intracellular calcium: from hypertension to cancer. *J Hypertens Suppl.* 1987;5(4):S3-4.
52. Nordén A, Scherstén B, Thulin T, et al. Hypertension related to D.N.A. repair synthesis and carcinogen uptake. *Lancet.* 1975;2(7944):1094.
53. Hamet P. Cancer and hypertension. An unresolved issue. *Hypertension.* 1996;28(3):321-4.
54. Look MP, van Putten WL, Duffy MJ, et al. Pooled analysis of prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in 8377 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(2):116-28.
55. Foekens JA, Peters HA, Look MP, et al. The urokinase system of plasminogen activation and prognosis in 780 breast cancer patients. *Cancer Res.* 2000;60(3):636-43.
56. Yancik R, Wesley MN, Ries LA, et al. Effect of age and comorbidity in postmenopausal breast cancer patients aged 55 years and older. *JAMA.* 2001;285(7):885-92.
57. Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(14):1113-32.

58. Wong ND, Pio JR, Franklin SS, et al. Preventing coronary events by optimal control of blood pressure and lipids in patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol.* 2003;91(12):1421-6.
59. Malik S, Wong ND, Franklin SS, et al. Impact of metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation.* 2004;110(10):1245-50.
60. Kroenke CH, Fung TT, Hu FB, et al. Dietary patterns and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol.* 2005;23(36):9295-303.
61. Kwan ML, Weltzien E, Kushi LH, et al. Dietary patterns and breast cancer recurrence and survival among women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(6):919-26.
62. Irwin ML, Smith AW, McTiernan A, et al. Influence of pre- and postdiagnosis physical activity on mortality in breast cancer survivors: the health, eating, activity, and lifestyle study. *J Clin Oncol.* 2008;26(24):3958-64.
63. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, et al. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA.* 2005;293(20):2479-86.
64. Campbell MJ, Esserman LJ, Zhou Y, et al. Breast cancer growth prevention by statins. *Cancer Res.* 2006;66(17):8707-14.
65. Kang S, Kim ES, Moon A. Simvastatin and lovastatin inhibit breast cell invasion induced by H-Ras. *Oncol Rep.* 2009;21(5):1317-22.
66. Fagherazzi G, Fabre A, Boutron-Ruault MC, et al. Serum cholesterol level, use of a cholesterol-lowering drug, and breast cancer: results from the prospective E3N cohort. *Eur J Cancer Prev.* 2010;19(2):120-5.
67. Wysocki PJ, Wierusz-Wysocka B. Obesity, hyperinsulinemia and breast cancer: novel targets and a novel role for metformin. *Expert Rev Mol Diagn.* 2010;10(4):509-19.
68. Tominaga T, Kimijima I, Kimura M, et al. Effects of toremifene and tamoxifen on lipid profiles in post-menopausal patients with early breast cancer: interim results from a Japanese phase III trial. *Jpn J Clin Oncol.* 2010;40(7):627-33.

Procalcitonina no diagnóstico de doenças infecciosas*

Procalcitonin for diagnosis of infectious diseases

Charles Martins de Castro¹, Rosemeri Maurici da Silva²

*Recebido do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Sul de Santa Catarina. Florianópolis, SC.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: O uso de antimicrobianos, em regimes ambulatoriais e nosocomiais, apresentam além dos custos diretos, um custo indireto, de grandes proporções, tanto pelo desenvolvimento de resistência antimicrobiana, quanto pela incidência de efeitos adversos do seu uso. A procalcitonina tem demonstrado ser útil como instrumento que permite o uso mais racional dos antimicrobianos em diversas situações clínicas, através de protocolos específicos. O objetivo deste estudo foi avaliar a utilidade da procalcitonina no diagnóstico de doenças infecciosas.

CONTEÚDO: A procalcitonina é um pró-hormônio sintetizado em diversos tecidos. Em pacientes hígidos, somente a procalcitonina produzida na tireoide apresenta uma função fisiológica propriamente dita, participando na homeostase do cálcio. Em pacientes sob diversos eventos agudos, principalmente infecções bacterianas, apresenta-se elevada, e serve de instrumento para auxiliar na estratificação de risco e decisão terapêutica.

CONCLUSÃO: A procalcitonina pode, em diversas situações clínicas, e baseadas em algoritmos específicos, ser utilizada como importante ferramenta diagnóstica. Ela permite maior acurácia no diagnóstico de processos infecciosos, principalmente os de etiologia bacteriana, levando a um uso mais racional dos antimicrobianos, além de obter economia em termos de custos totais e possibilita melhor evolução no perfil de resistência microbiana no futuro.

Descritores: Infecção, Marcadores biológicos, Prognóstico.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The use of antimicrobials in both outpatient and hospitalized patients has, in addition to the direct costs, indirect costs of major proportions, due both for the development of antimicrobial resistance, and the incidence of adverse effects from its use. Procalcitonin has been shown to be useful as a tool that allows for more rational use of antimicrobial agents in various clinical situations, using specific protocols. The objective of this study was to assess the usefulness of procalcitonin for diagnosis of infectious diseases.

CONTENTS: Procalcitonin is a prohormone which is synthesized in various tissues. In healthy patients, only procalcitonin produced in the thyroid has a physiological function, participating in calcium homeostasis. In patients experiencing acute events, especially bacterial infections, increased procalcitonin levels are considered a risk stratification instrument to assist therapeutic decision.

CONCLUSION: Procalcitonin can, in many clinical situations, and based on specific algorithms, be used as an important diagnostic tool. It allows a higher diagnostic accuracy for infectious processes, especially bacterial infections, leading to a more rational use of antimicrobials. In addition to reducing total costs, the use of procalcitonin will certainly allow a better evolution of microbial resistance profile in the future.

Keywords: Biological markers, Infection, Prognosis.

INTRODUÇÃO

A calcitonina foi identificada pela primeira vez em 1962 em experiências com tireóides de cães, e denominada como hormônio calcitrópico. Os precursores intracelulares da calcitonina apenas foram descritos em 1975 por Moya, Nieto e R-Candela¹. O principal precursor, a procalcitonina (PCT), teve sua exata estrutura conhecida apenas em 1981. Inicialmente havia dúvidas sobre sua real função, visto que em pessoas saudáveis, seus níveis estão abaixo do detectável pelos exames laboratoriais, e era inicialmente observado seu aumento apenas em pacientes com carcinoma medular da tireoide, e carcinomas de pequenas células do pulmão². Em 1993 surgiram relatos de aumento da PCT em pacientes com infecções, bem como a relação dos seus níveis com a gravidade da doença e com resposta à antibioticoterapia³.

Bioquimicamente, a PCT é uma proteína de 116 aminoácidos e peso molecular de 13 kdaltons. A sequência de 32 aminoácidos da calcitonina está localizada entre a 60° e 91° posição da cadeia da PCT². É sintetizada principalmente nas células "C" parafoliculares da tireoide⁴, e possui estrutura idêntica à PCT liberada no

1. Médico Cardiologista e Professor da Universidade do Sul de Santa Catarina; Aluno do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL). Tubarão, SC, Brasil

2. Médica Pneumologista e Professora da Universidade do Sul de Santa Catarina; Mestre em Ciências Médicas; Doutora em Ciências Pneumológicas; Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL). Tubarão, SC, Brasil

Apresentado em 28 de novembro de 2011

Aceito para publicação em 13 de agosto de 2012

Endereço para correspondência:

Profa. Dra. Rosemeri Maurici da Silva

Rodovia Virgílio Várzea, 2236/601-A – Residencial Villa Vernazza
Saco Grande II

88032-001- Florianópolis, SC

Fone: (48) 9982-2796

E-mail: rosemeri.silva@unisul.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

plasma durante os processos inflamatórios², mesmo sendo comprovadamente liberada de outros tecidos, conforme demonstrado em pacientes tireoidectomizados^{3,5}.

O produto original do gene CALC-1 (localizado no braço curto do cromossomo 11), que é o responsável pela produção da PCT nas células C da tireoide e, provavelmente durante a inflamação, é um peptídeo de 141 aminoácidos chamado pré-procalcitonina. Este, após clivagem por endopeptidases, resulta em PCT. A PCT após nova clivagem e adição de cisteínas nas posições 1 e 7, responsáveis por uma ponte dissulfídica, torna-se calcitonina, que pode se ligar ao receptor específico e ser secretada. Esta proteólise ocorre somente intracelularmente, pois não há enzimas capazes de clivar a PCT em calcitonina no meio extracelular, e, portanto, em indivíduos saudáveis não são detectados níveis séricos significativos da PCT. A PCT que escapa da proteólise intracelular e é secretada na circulação apresenta meia-vida de 25-30 horas, enquanto a calcitonina apresenta meia-vida de 4-5 minutos, visto não existir no plasma enzimas capazes de converter a PCT em calcitonina. Como não apresenta espacialmente o anel de 7 aminoácidos na terminação N (ponte dissulfídica), não apresenta influência no metabolismo do cálcio².

O objetivo deste estudo foi avaliar a utilidade da procalcitonina no diagnóstico de doenças infecciosas.

REGULAÇÃO DA PROCALCITONINA

A regulação dos níveis de PCT de origem tireoidiana e inflamatória é fundamentalmente diferente. As células "C" da tireoide respondem a níveis séricos de cálcio elevados, bem como dos glicocorticóides, glucagon, gastrina, estimulação beta-adrenérgica e peptídeos gene - relacionados da calcitonina (CGRP). A somatostatina e a vitamina D suprimem a produção da PCT e calcitonina. Durante os processos inflamatórios, nenhum dos estímulos descritos está relacionado aos níveis de PCT, sendo estes níveis mais relacionados às citocinas inflamatórias e endotoxinas⁶. Em 1994 Dandona e col.⁷ em estudo com voluntários saudáveis, após a injeção por via venosa de endotoxina de *E. coli*, analisou amostras de sangue obtidas após 1, 2, 4, 6, 8 e 24h da injeção. Os pacientes desenvolveram arrepios, calafrios, mialgia e febre entre 1 e 3h. Os níveis de fator de necrose tumoral alfa (TNF α) aumentaram acentuadamente em uma hora e atingiram o pico em 90 minutos, retornando à concentração basal em 6 horas. Os níveis de interleucina 6 (IL-6) aumentaram de forma mais gradual, atingindo um máximo em 3h, retornando ao basal em 8h. A concentração de procalcitonina, que foi indetectável (< 10 $\mu\text{g/L}$) em 0, 1 e 2h, foi detectada em 4h, e atingiu o pico em 6 horas, mantendo um platô de 8 até 24h (4 $\mu\text{g/L}$)⁷.

Diversos tecidos parenquimatosos diferenciados, incluindo o adiposo, são capazes de produzir a PCT. Durante infecções bacterianas, uma estimulação combinada de produtos microbianos, dentre eles lipopolissacarídeos (LPS), e de mediadores pró-inflamatórios (TNF, IL-1, IL-2 e IL-6) resultam na indução do RNA mensageiro da calcitonina (RNAm-CT), e consequente secreção dos precursores da calcitonina, incluindo a PCT⁸.

Contudo, em contraste com o TNF e IL-6, a PCT aumenta seletivamente em processos bacterianos, demonstrando a existência de diversos processos modulatórios da sua secreção². Experimenten-

tos utilizando IL-1 β (potente indutor do RNAm-CT), revelaram que o IFN γ age como um potente inibidor da IL-1 β , mediada pela indução do gene CALC I. Interferons, incluindo IFN γ , desempenham um papel crucial no início de mecanismos de defesa antiviral, o que pode explicar os baixos níveis de PCT neste tipo de infecção^{8,9}.

A importância da produção tecidual também foi comprovada em pacientes com sepse bacteriana que apresentaram níveis elevados de PCT, apesar da quase completa erradicação dos leucócitos após quimioterapia¹⁰⁻¹². Contudo, em pacientes avaliados até o 15º dia após transplante de medula óssea, a PCT não foi capaz de diferenciar infecção de reação inflamatória¹³.

O problema

A implementação bem sucedida de biomarcadores no diagnóstico de diferentes doenças (D-dímeros na embolia pulmonar, peptídeos natriuréticos na insuficiência cardíaca aguda, troponina no infarto agudo do miocárdio, dentre outros) tem permitido um diagnóstico preciso e precoce, porém, nas infecções bacterianas este marcador continua sendo um desafio. Este desafio não influencia apenas no desfecho do paciente em si, mas tem repercussão na saúde pública, devido a emergente resistência bacteriana aos antimicrobianos, em grande parte pelo uso excessivo destes fármacos. A era antibiótica está ameaçada pela convergência de três circunstâncias adversas: altos níveis de resistência entre os patógenos prevalentes, uma oferta desigual de novas classes de antibióticos, e uma dramática redução no número de empresas farmacêuticas envolvidas com a descoberta e desenvolvimento de agentes antibacterianos. Em comunidades dos EUA, em torno de 50% dos pneumococos isolados expressam resistência intermediária ou elevada à penicilina. Em hospitais, 50% dos *S. aureus* são resistentes à meticilina, e 30% dos enterococos são resistentes à vancomicina. Dentre as cepas de *Pseudomonas aeruginosa*, 20% são resistentes às quinolonas, e 15% resistentes ao imipenem¹⁴. Revendo a evolução dos antimicrobianos, nas décadas de 1930 e 1940, quatro novas classes foram aprovadas: sulfonamidas, betalactâmicos, aminoglicosídeos e cloranfenicol. Nas décadas de 1950 e 1960, mais seis novas classes: tetraciclina, macrolídeos, glicopeptídeos, rifampicinas, quinolonas e trimetoprim. Porém, nas décadas de 1970, 1980 e 1990, não foram licenciadas novas classes. Desde 2000, apenas duas novas classes de antibióticos foram aprovadas para o tratamento de bactérias Gram-positivas: oxazolidinonas (linezolida), e os lipopeptídeos cíclicos (daptomicina)¹⁴.

Além da indução de multiresistência bacteriana, Shehab e col.¹⁵ baseado em registros do *National Electronic Injury Surveillance System – Cooperative Adverse Drug Event Surveillance* (NEISS-CADES) estimou que aproximadamente 140.000 visitas aos serviços de emergência dos EUA eram devidas a reação adversas a antibióticos.

Neste sentido, existe um interesse considerável em programas de manuseio de antibióticos que visam reduzir o seu uso excessivo, adequando a antibioticoterapia às necessidades individuais dos pacientes. Parâmetros clínicos e/ou microbiológicos confiáveis e fáceis ainda são insuficientes. As principais desvantagens de muitos dos atuais métodos microbiológicos são a demora no diagnóstico (métodos de cultura), a sensibilidade abaixo do ideal (hemoculturas) e a baixa especificidade, devido à contaminação

(culturas de escarro), enquanto outros não são passíveis para o diagnóstico de rotina devido à sua natureza invasiva (biópsia pulmonar). Marcadores inflamatórios, como proteína C-reativa (PCR), ou de leucócitos (leucograma), carecem de especificidade para as infecções bacterianas. Isto é em parte explicado pela heterogeneidade das diferentes infecções, e complexa interação de diferentes mediadores pró e anti-inflamatórios, das respostas do hospedeiro destinadas a combater patógenos invasores durante infecções sistêmicas⁹.

A PCT mostra um perfil favorável para uso como um marcador clínico: aumenta de 4 a 12h após a estimulação, e os níveis circulantes diminuem pela metade ao dia, quando a infecção é controlada. Demonstra relação direta com a carga bacteriana e gravidade da infecção, apresentando portanto, implicações prognósticas em pacientes com sepse⁹. Outra vantagem da PCT, é que o perfil de liberação não se altera com o tratamento prévio com corticosteróide em pacientes hígidos estimulados com a injeção de lipossacarídeos de *E. coli*¹⁶.

PNEUMONIAS

A indicação mais frequente para prescrições de antibióticos nos países desenvolvidos são as infecções do trato respiratório inferior (ITRI), que variam em gravidade, da bronquite aguda autolimitada até graves exacerbações agudas da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), e pneumonias adquiridas na comunidade (PAC) bacterianas com risco de vida. Os sintomas e sinais clínicos, bem como marcadores laboratoriais comumente utilizados, não são confiáveis em distinguir a etiologia viral da bacteriana. Mais de 75% dos pacientes com ITRI são tratados com antibióticos, apesar da predominância da etiologia viral¹⁷.

A PAC é a principal causa de morte de origem infecciosa nos países desenvolvidos. Aproximadamente 10% a 20% dos pacientes internados com PAC são admitidos em unidade de terapia intensiva, onde haverá de 20% a 50% de mortalidade¹⁸.

Na PAC bacteriana, o início imediato de antibioticoterapia é fundamental, e atrasos superiores a 4h estão associados com aumento da mortalidade. A duração ótima do tratamento com antibióticos na PAC é desconhecida¹⁸.

A duração da terapêutica antimicrobiana pode ser guiada por sinais e sintomas clínicos, tais como defervescência, diminuição da expectoração e da tosse, ou melhora do estado geral. No entanto, a interpretação da resposta clínica carece de padronização e de validação, e é propensa a variabilidade interobservador¹⁸.

Em estudo clínico aleatório¹⁸ com 302 pacientes, foram incluídos pacientes adultos (maiores de 18 anos de idade, 88% com comorbidades) com PAC como diagnóstico principal na admissão, definidos por um novo infiltrado na radiografia do tórax e a presença de um ou mais dos seguintes sinais ou sintomas respiratórios agudos: tosse, produção de escarro, dispnéia, temperatura corporal superior a 38° C, ausculta pulmonar com estertores, e contagem de leucócitos superior a 10.000 ou menor do que 4.000 células/mL. Foram excluídos pacientes com fibrose cística ou tuberculose pulmonar ativa, com pneumonia hospitalar e imunodeprimidos. Níveis menores de 0,1 µg/L sugeriram a ausência de infecção bacteriana e o início ou a continuação de antibióticos foi fortemente desencorajada. Níveis entre 0,1 e 0,25 µg/L

indicavam que a infecção bacteriana era improvável, e o início ou continuação de antibióticos foi desencorajado. Valores entre 0,25 e 0,5 µg/L foram considerados para indicar possível infecção bacteriana e o início ou a continuação da terapia antibiótica foi encorajado. Níveis superiores a 0,5 µg/L sugeriram fortemente a presença de infecção bacteriana, e o tratamento com antibióticos e/ou a continuação foi fortemente incentivada. Reavaliação do estado clínico e medição dos níveis séricos de PCT foram recomendadas após 6 a 24h em todos os pacientes que não receberam antibióticos. Níveis de PCT foram reavaliados após 4, 6 e 8 dias. Antibióticos foram interrompidos de acordo com os cortes definidos acima. Em pacientes com valores muito altos de PCT na admissão (por exemplo, mais de 10 µg/L), a suspensão dos antibióticos foi incentivada se os níveis diminuíssem para níveis inferiores a 10% do valor inicial (por exemplo, 1 µg/L, ou menos de 0,25 µg/L). O seguimento foi de 6 semanas. Quanto aos desfechos: em comparação com o grupo controle, a duração de antibióticos foi reduzido em 55% no grupo PCT (mediana de 12 versus 5 dias; $p < 0,001$). Níveis de PCT aumentaram com a gravidade da PAC, conforme definido pelo *Pneumonia Severity Index* (PSI) ($p < 0,001$). A terapia antibiótica empírica inicial foi adequada em 97%, sendo similar em ambos os grupos. Comparando sobreviventes e não sobreviventes na admissão, a PCT ($p = 0,02$) e PSI ($p < 0,001$) foram diferentes, enquanto a PCR ($p = 0,57$) e o leucograma foram semelhantes¹⁸.

Estudo multicêntrico¹⁷, analisou a abordagem baseada na PCT versus a abordagem padrão sobre o uso de antibióticos em infecções respiratórias, em 1825 pacientes com diagnóstico primário de ITRI. Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos e ITRI aguda com menos de 28 dias de evolução. Pelo menos um sintoma respiratório (tosse, produção de escarro, dispnéia, taquipnéia, dor pleurítica), além alteração na ausculta pulmonar (estertores), ou um sinal de infecção (temperatura corporal central maior 38° C, calafrios, ou contagem de leucócitos superior a 10.000/mL ou < 4.000/mL), independente de pré-tratamento com antibiótico. A PAC foi definida como um novo infiltrado na radiografia de tórax. DPOC foi definida por critérios espirométricos pós-broncodilatador, de acordo com as Diretrizes da Iniciativa Global para DPOC. Em pacientes com história clínica de DPOC e tabagismo, testes de função pulmonar no momento da inclusão não eram obrigatórios. Bronquite aguda foi definida como ITRI, na ausência de doença pulmonar subjacente ou sinais focais na ausculta e infiltrados na radiografia do tórax. Os critérios de exclusão foram o uso de fármacos por via venosa, a imunossupressão grave (exceto o uso de corticosteróides), comorbidades com risco de morte iminente, pacientes com pneumonia hospitalar ou internação nos últimos 14 dias, e os pacientes com infecção crônica necessitando de tratamento antimicrobiano. O início ou continuação de antibióticos foram baseados em valores semelhantes ao do estudo anterior (fortemente desencorajada se PCT < 0,1 µg/L, desencorajado se < 0,25 µg/L, início/continuação fortemente incentivado se > 0,5 µg/L, e incentivado se > 0,25 µg/L). Se os antibióticos não fossem iniciados, os pacientes internados eram clinicamente reavaliados, e a PCT repetida após 6 a 24h. Todos os pacientes internados foram reavaliados para acompanhar a resolução da infecção nos dias 3, 5 e 7 e na alta. No grupo PCT com valores aumentados de PCT e antibioticot-

terapia, medidas de PCT foram repetidas após 3, 5 e 7 dias e tratamento com antibiótico foi interrompido usando os mesmos intervalos de corte. Em pacientes com valores elevados de PCT à admissão (ou seja, $> 10 \mu\text{g/L}$), o algoritmo recomendado foi suspender os antibióticos se os níveis de PCT diminuíram 80%, e é altamente recomendada se os níveis diminuíram em 90% do valor inicial. Em pacientes ambulatoriais, o início e a duração do tratamento com antibiótico foi baseado no valor PCT inicial e os pacientes foram reavaliados apenas em caso de agravamento da doença¹⁷. A redução nas taxas de prescrição de antibióticos foi de 87,7% para 75,4% para todas as ITRIs; de 99,1% para 90,7% nas PAC; de 69,9% para 48,7% para DPOC exacerbada; e de 50% para 23,2% para bronquite aguda. Redução na duração média da terapia antimicrobiana por via venosa foi de 3,8 para 3,2 dias para todas as ITRI (-17,1%, IC 95% -26,6% a -6,5%; $p < 0,001$); de 4,8 para 4,1 dias para PAC; de 1,9 para 1,3 dias para DPOC exacerbada; e de 1,0 para 0,6 dias para bronquite. Da mesma forma, a redução na duração média de antibioticoterapia oral foi de 4,9 para 2,5 dias para todas as ITRI (- 48,5%, IC 95% -54,7% a - 41,5%; $p < 0,001$); de 5,9 para 3,1 dias para PAC; 3,2 para 1,3 dias para exacerbações de DPOC; e 1,8 para 0,4 dias para bronquite. Tanto o desfecho primário quanto a mortalidade foram similares, ou tenderam a ser mais baixos para o grupo guiado pela PCT para todos os subgrupos¹⁷. Outro estudo, em hospital dinamarquês, com 223 pacientes, o tempo de internação em pacientes com DPOC descompensada foi de 7,1 dias no grupo-controle, e de apenas 4,8 dias no grupo PCT ($p = 0,009$)¹⁹. Portanto, em pacientes com PAC, DPOC descompensada e bronquite aguda, a conduta baseada na PCT tem repetidamente demonstrado que o uso de antibióticos, bem como a duração do tratamento foram reduzidos em pacientes admitidos na sala de emergência, sem lesões aparentes, e com tendência à redução nos custos diretos e indiretos (efeitos colaterais dos antibióticos, multirresistência bacteriana)^{9,17-20}.

PNEUMONIA ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA

A pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) é a principal causa de morte por infecção nosocomial nos EUA. A mortalidade atribuível tem sido relatada na faixa entre 24% e 50%. O custo adicional estimado para um episódio de PAVM é em torno de US\$ 40.000/paciente. Baseado em uma estimativa de 250.000 casos de PAV por ano, o custo do tratamento facilmente atinge US\$ 10 bilhões, somente nos EUA²¹⁻²³.

A reavaliação sistemática dos antibióticos em 48 a 72h, a suspensão deve ser avaliada se o paciente está melhorando e as culturas são negativas. Caso o resultado da cultura seja positivo e o paciente melhorou, então os antibióticos devem ser adaptados à cultura, incluindo a possibilidade de monoterapia. Lamentavelmente, este algoritmo de tratamento muitas vezes não é respeitado na prática clínica diária, e alguns autores têm sugerido que a dificuldade para obter secreções do trato respiratório inferior confiáveis, e as pressões para o tratamento de uma população cada vez mais doente são alguns dos fatores que limitam a adesão à esta abordagem^{21,24}. Pacientes de unidade de terapia intensiva (UTI) em ventilação mecânica (VM) por mais de 48h foram elegíveis para o estudo, se apresentassem todos os seguintes critérios: 1) > 18

anos; 2) com diagnóstico clínico de PAVM, tal como definido pelas diretrizes da ATS (infiltrados novos ou persistentes na radiografia de tórax associada a pelo menos dois dos seguintes: secreção traqueal purulenta, temperatura $> 38^\circ \text{C}$, contagem de leucócitos $> 11.000/\text{mL}$ ou $< 3.000/\text{mL}$). Foram excluídos se: gestação, se recebiam imunossuppressores ou corticoterapia de longa data, se eram imunossuprimidos, incluindo síndrome da imunodeficiência adquirida, ou se tiveram uma infecção extrapulmonar coexistente necessitando de antibioticoterapia. Na PAVM, a antibioticoterapia baseada nos níveis de PCT acarretou aumento significativo nos número de dias livres de antibiótico ao 28º dia (13 [2-21] versus 9,5 [1,5-17] dias). Isso resultou numa redução na duração total do tratamento de 27% no grupo procalcitonina ($p = 0,038$). Mesmo após ajuste para idade, microbiologia, e efeito do centro do estudo, a taxa de interrupção do antibiótico no 28º dia permaneceu mais elevado no grupo procalcitonina em comparação com pacientes tratados de acordo com as orientações (RR 1,6, IC 95% 1,02-2,71). No entanto, o número de dias sem VM, tempo de permanência em UTI e hospitalar, e as taxas de óbito, foram semelhantes para os dois grupos²¹.

Hillas e col.²⁵ também publicaram um estudo em que a PCT do 1º dia discriminava os sobreviventes dos não sobreviventes ($p = 0,001$) e a evolução para choque séptico ($p = 0,001$).

TUBERCULOSE

A tuberculose (TB) é responsável por elevadas taxas de infecção respiratória, com quadros clínicos e laboratoriais que em muito se assemelham aos das pneumonias por *Streptococcus pneumoniae* e outras bactérias²⁶. Esta semelhança torna-se mais importante em populações com baixas condições sanitárias, bem como nos imunocomprometidos, principalmente os pacientes com vírus da imunodeficiência humana positivo²⁷. Apesar da sensibilidade e especificidade apresentada em infecções bacterianas, a PCT não tem apresentado o mesmo valor na TB, tanto pulmonar quanto extrapulmonar²⁸. O comportamento da PCT na TB tende a normalidade, com valores médios abaixo de $0,25 \mu\text{g/L}$, apresentando, portanto, valor para diferenciá-la de infecções bacterianas. Quando na TB apresenta valores mais elevados ($> 0,5 \mu\text{g/L}$), está associada à aumento significativo da mortalidade^{29,30}.

PEDIATRIA

A distinção entre pielonefrite aguda e infecção do trato urinário (ITU) sem envolvimento renal é muito importante, principalmente na população pediátrica, porque a infecção renal parenquimatosa pode causar cicatrizes e, portanto, exige uma investigação mais agressiva e seguimento mais intenso. No entanto, esta distinção não é fácil entre as crianças, porque achados clínicos e parâmetros laboratoriais comuns são inespecíficos. Na tentativa de diferenciar pielonefrite aguda da ITU febril, sem lesões renais em crianças, foram analisadas 100 crianças entre um mês e 13 anos. A PCT média foi significativamente maior na pielonefrite aguda ($4,48 \pm 5,84 \mu\text{g/L}$) do que na ITU sem lesões renais ($0,44 \pm 0,30 \mu\text{g/L}$). Os níveis da PCR foram $106 \pm 68,8 \mu\text{g/L}$ e $36,4 \pm 26 \mu\text{g/L}$, a velocidade de hemossedimentação (VHS) foram de

79,1 ± 33 mm/h e 58,5 ± 33 mm/h, e o leucograma de 18.492 ± 6.839 células/mL e 16.741 ± 5.302 células/mL, respectivamente. Para a predição de pielonefrite aguda, a PCT apresentou sensibilidade de 83,3% e especificidade de 93,6%; a PCR apresentou sensibilidade de 94,4%, mas uma especificidade de apenas 31,9%. O valor preditivo positivo e negativo para a previsão de envolvimento renal, com a PCT, foi de 93,7% e 83%, e com a PCR foram 61,4% e 83,3%, respectivamente³¹.

Em recém-nascidos de muito baixo peso (RNMBP), com mais de 72h de vida (peso médio ao nascimento de 1.100 g, e 30 semanas de gestação), com critérios clínicos e laboratoriais de sepse, com e sem hemoculturas positivas e controles, a PCT foi significativamente maior nos pacientes com sepse confirmada (5,0 µg/L) que nos pacientes com sepse clínica (0,5 µg/L) ($p < 0,05$). Todos os óbitos ocorreram no grupo com hemoculturas positivas, e destes, 75% foram decorrentes de patógenos Gram-negativos³². Em recém-nascidos a termo, foram encontrados resultados similares, onde a PCT apresentou no *cut-off* de $\geq 0,65$ µg/L, uma sensibilidade de 85%, especificidade de 80%, e área sob a curva ROC de 0,849, em prever sepse nosocomial³³.

Atenção especial deve ser dada aos recém-nascidos com menos de 72h, pois está demonstrado que aumentos na concentração sérica da PCT nestes pacientes está relacionada a fatores diferentes da sepse neonatal. Níveis elevados da PCT foram detectados 12-24h após o nascimento em recém-nascidos assintomáticos. Apesar de a PCT poder atravessar a barreira placentária, os resultados de concentrações mais elevadas de PCT em soro do cordão umbilical quando comparada com amostras maternas, e com diferenças ainda maiores em 24 à 48h de vida, refuta a hipótese da simples transferência placentária. Portanto, a PCT no pós-parto provavelmente representa a síntese endógena em resposta ao estresse direto do período perinatal, ou para a adaptação ao ambiente extrauterino. O processo de parto normal e a adaptação extrauterina estimulam uma reação de fase aguda com liberação de PCR, IL-6 e amiloide A sérico. Então, apenas deve-se ressaltar que os limiares para a PCT como preditor de sepse variam nas primeiras 72h de vida³⁴.

PACIENTES CIRÚRGICOS

Em estudo com 130 pacientes cirúrgicos, com dosagem da PCT pré-operatória e até o 5º dia de pós-operatório (PO), 117 evoluíram sem complicações, porém, em 32% das cirurgias pequenas e assépticas as concentrações de PCT foram moderadamente aumentadas, em 59% das cirurgias cardíacas e torácicas, e em 95% dos pacientes após a cirurgia do intestino. Nos pacientes com complicações pós-operatórias, a PCT estava aumentada em 12 dos 13 pacientes, em especial, nas cirurgias intestinais (mediana de 1,5 µg/L e máxima de 5,15 µg/L)³⁵.

Trauma é a maior causa de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) não infecciosa³⁶, tornando o diagnóstico de quadros de infecção associados um desafio clínico frequente. Esta diferenciação torna-se mais problemática, principalmente na fase tardia (final da primeira semana), quando uma grande gama de possíveis processos infecciosos adquiridos na fase de estresse agudo do trauma começa a manifestar-se, porém a maioria dos marcadores (PCR, leucograma) ainda pode estar alterada pela lesão

inicial³⁷. Benoist e col.³⁸ demonstraram que a PCT é um ótimo discriminador entre pacientes com sepse, daqueles com apenas SIRS pós-traumática, e também sem SIRS.

A PCT também se apresenta elevada precocemente em casos de peritonite, conforme relato de Suverviola Cañas e col.³⁹ podendo servir como marcador de infecção, como também, da sua melhora, permitindo a suspensão dos antimicrobianos, bem como alta do paciente mais precoce.

Em cirurgias cardíacas com circulação extracorpórea (revascularização do miocárdio ou troca valvar), a análise de 208 pacientes consecutivos por sete dias no PO demonstrou que a PCT superior a 2 µg/L no 1º e 2º dia ($n = 55$) apresentou associação com maior incidência de anormalidades (infecciosas ou não infecciosas) no PO (95%), do que nos pacientes com PCT mais baixa (59%). Especificamente, a incidência de três ou mais critérios da SIRS foi de 45% *versus* 4% (área sob a curva ROC = 0,866); necessidade de suporte inotrópico positivo foi de 65% *versus* 9% (área sob a curva ROC = 0,870); insuficiência respiratória ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$), 38% *versus* 12% (área sob a curva ROC = 0,704); infecção comprovada e suspeita de infecção bacteriana, 9% *versus* 1% (área sob a curva ROC = 0,900) e 24% *versus* 1% (área sob a curva ROC = 0,897), respectivamente⁴⁰. Na população pediátrica, a PCT também demonstrou ser um preditor de sepse em pós-operatório de cirurgias cardíacas que utilizaram circulação extracorpórea⁴¹.

A PCT pode ser usada no PO para diagnóstico de complicações infecciosas, porém necessitando observar o intervalo de tempo e concentrações de PCT durante o curso normal da cirurgia³⁵.

MALÁRIA

A malária continua a ser um grave problema de saúde global, com mais de 40% da população mundial (2,4 milhões de pessoas) expostas a diferentes graus de risco de malária em mais de 100 países. Além disso, com os rápidos meios de transporte, grande número de pessoas de áreas não endêmicas estão sendo expostos à infecção (16 mil casos /ano diagnosticados na Europa, 5 mil/ano na França e 1,3 mil/ano nos EUA)⁴². A doença poderá se manifestar gravemente apenas após eles terem retornado para suas regiões de origem, onde a familiaridade com o diagnóstico, estratificação e tratamento pode ser limitado. O *Plasmodium falciparum* causa a forma mais grave da doença, e é comum nos trópicos. Infecções com esse parasita podem ser fatais na ausência do seu reconhecimento imediato, bem como de suas complicações, pelo retardo no tratamento apropriado imediato. A situação é complicada pela ocorrência crescente de parasitas *P. falciparum* que são resistentes à cloroquina e outros antimaláricos. Uma ação imediata é especialmente importante para grupos de alto risco, como crianças pequenas e mulheres grávidas⁴³.

Em áreas de alta transmissão, o risco de desenvolvimento de malária falcipara grave é maior entre as crianças, e nos visitantes (de qualquer idade) de áreas não endêmicas. Em áreas de não transmissão ou baixa transmissão o risco é maior entre os viajantes que retornam, com infecção não diagnosticada, a partir de qualquer área onde ocorre alta transmissão de *P. Falciparum*⁴³.

Pelas altas taxas de mortalidade da malária grave, é recomendado

o seu manuseio em ambiente de UTI⁴³. Pela necessidade de auxiliar na triagem de pacientes em regiões não endêmicas, onde o diagnóstico é incomum, e na definição dos recursos terapêuticos, múltiplos estudos foram realizados na pesquisa de preditores de complicações na malária. Estes preditores também são importantes nas áreas endêmicas, porém nestes ambientes, a familiaridade e a probabilidade do diagnóstico são maiores. Normalmente os recursos são direcionados para os recursos terapêuticos, muitas vezes escassos nessas regiões. Ao considerar a realidade destas populações, são deparados com realidades diferentes dos estudos de áreas não endêmicas, visto que em alguns estudos, a maior causa (79%) de mortalidade, inicialmente estratificados como baixo risco foi devido à insuficiência renal aguda e, que apenas 36% destes receberam tratamento dialítico⁴⁴.

Concentrações da PCT pré-tratamento foram estreitamente correlacionados com a parasitemia. As concentrações foram menores em pacientes com malária não complicada, sendo mais alta em casos graves e complicados⁴⁵⁻⁴⁷. Em um ponto de corte de 10 µg/L, a PCT apresentou sensibilidade de 0,67, especificidade de 0,94, com valor preditivo negativo (VPN) de 0,97 para malária falcipara grave. Para o corte de 2 µg/L, a PCT apresentou sensibilidade de 1,00, especificidade de 0,60, com VPN de 1,0 para malária falcipara grave⁴⁷. Em outro estudo, em um ponto de corte de 0,9 µg/L, teve um valor preditivo positivo (VPP) = 0,30 e VPN = 1,00⁴⁶.

As concentrações da PCT diminuíram no 2º dia de tratamento em pacientes sobreviventes, mas não em pacientes com desfecho fatal⁴⁵. A PCT também apresenta valor como marcador no recrudescimento da doença⁴⁸. Assim, medidas repetidas de PCT podem fornecer informação prognóstica útil, especialmente em centros médicos que não têm experiência na determinação da densidade do parasita⁴⁵.

A PCT na admissão, além da diferença entre a malária grave e não grave, apresentou níveis inferiores nos casos de malária não falcipara⁴⁷.

Quando comparado crianças assintomáticas, com ou sem parasitemia, com crianças com malária falcipara não complicada e crianças com doença grave, os níveis de PCT foram muito elevadas em ambos os grupos com malária aguda, mas não discriminou entre doença não complicada da grave⁴⁹. Quanto a predição de mortalidade, existe discordância na literatura, em outro estudo africano, a PCT foi um bom preditor de mortalidade nesta faixa etária (área sob curva ROC = 0,72; IC 0,62-0,80)⁵⁰.

Infelizmente, um fator confundidor em pacientes com malária, é a presença de infecção concomitante, como demonstrada em uma série francesa de 1988 a 1999, onde 14% dos pacientes com malária grave e 6% dos com malária não grave apresentavam infecção bacteriana concomitante na admissão⁴².

Para avaliar a PCT para diferenciar em regiões endêmicas de malária, a pneumonia viral da pneumonia bacteriana invasiva em crianças menores de 5 anos internadas com pneumonia clínica grave (PCG) em zonas rurais de Moçambique (área de malária endêmica), com alta prevalência de HIV, foi realizado estudo com 835 crianças com PCG. Na ausência de parasitas da malária, os níveis de PCT foram menores no grupo viral quando comparado com o grupo bacteriana invasiva (PCT 0,21 versus 8,31 µg/L, p = 0,001). No entanto, o mesmo não ocorreu na presença

de parasitas da malária (PCT 23,1 versus 21,75 µg/L, p = 0,825) e não foi preditor de mortalidade⁵¹.

Situação especial também é a malária terçã, onde a maioria dos pacientes pré-tratamento apresentam níveis normais ou ligeiramente elevados de PCT (< 2,5 µg/L), mas a PCT foi marcadamente elevada (4,8-47 µg/L) em um terço da população. Estes dois grupos não diferiram por qualquer outro dos parâmetros avaliados. O curso de pós-tratamento da PCT foi semelhante ao da malária *falciparum*. Portanto, a falta de correlação entre a gravidade da doença e níveis pré-tratamento da PCT é intrigante e, ainda esta em estudo, sugerindo caminhos fisiopatológicos distintos da malária terçã⁵².

Diversos escores clínico-laboratoriais também foram desenvolvidos, utilizando diversos parâmetros tais como: anemia grave, insuficiência renal aguda, desconforto respiratório, malária cerebral (sensibilidade = 89,9%, VPP = 94,1%)⁵³; ou esquizotemia, gamcitemia, desitratção, sobrepeso, frequência cardíaca, duração de febre, albumina, história de malária (sensibilidade = 88,8% e especificidade = 88,4%)⁵⁴. O CAM (*Coma Acidosis Malaria*) escore que utiliza o déficit de base e a escala de coma de Glasgow em três níveis cada (normal, alterado e muito alterado). A pontuação CAM 2 previu a sobrevivência com um VPP de 95,8% (IC 95%, 93% - 97,7%)⁴⁴.

Portanto, apesar do valor diagnóstico limitado da PCT, o alto valor preditivo negativo pode ser útil para uma exclusão rápida da malária grave na admissão, principalmente na triagem de viajantes que retornaram de regiões endêmicas de malária e que necessitam decidir sobre subsequente tratamento antimalária oral ou encaminhamento para um centro especializado e/ou UTI. Se utilizado conjuntamente com escores clínicos, provavelmente, tanto o VPN e VPP aumentarão, porém ainda carecem de estudos específicos para este fim^{42-43,45-47}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A PCT pode, em diversas situações clínicas, baseada em algoritmos específicos, ser utilizada como uma importante ferramenta diagnóstica. Ela permite maior acurácia no diagnóstico de processos infecciosos, principalmente os de etiologia bacteriana, levando ao uso mais racional dos antimicrobianos. Isto além de acarretar economia em termos de custos totais, possibilitará melhor evolução no perfil de resistência microbiana no futuro.

REFERÊNCIAS

1. Moya F, Nieto A, R-Candela JL. Calcitonin biosynthesis: evidence for a precursor. *Eur J Biochem.* 1975;55(2):407-13.
2. Maruna P, Nedelnikova K, Gurlish P. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res.* 2000;49(Suppl 1):S57-61.
3. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet.* 1993;341(8844):515-8.
4. Shin KC, Lee YJ, Kang SW, et al. Serum procalcitonin measurement for detection of intercurrent infection in febrile patients with SLE. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(10):988-9.
5. Russwurm S, Wiederhold M, Oberhoffer M, et al. Molecular aspects and natural source of procalcitonin. *Clin Chem Lab Med.* 1999;37(8):789-97.

6. Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin in bacterial infections - hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly.* 2005;135(31-32):451-60.
7. Dandona P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(6):1605-8.
8. Linscheid P, Seboek D, Nylen ED, et al. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology.* 2003;144(12):5578-84.
9. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med.* 2011;9:107.
10. Massaro KS, Costa SF, Leone C, et al. Procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) as severe systemic infection markers in febrile neutropenic adults. *BMC Infect Dis.* 2007;7:137.
11. Jimeno A, García-Velasco A, del Val O, et al. Assessment of procalcitonin as a diagnostic and prognostic marker in patients with solid tumors and febrile neutropenia. *Cancer.* 2004;100(11):2462-9.
12. Giamarellos-Bourboulis EJ, Grecka P, Poulakou G, et al. Assessment of procalcitonin as a diagnostic marker of underlying infection in patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis.* 2001;32(12):1718-25.
13. Blijlevens NM, Donnelly JP, Meis JF, et al. Procalcitonin does not discriminate infection from inflammation after allogeneic bone marrow transplantation. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2000;7(6):889-92.
14. Wenzel RP. The antibiotic pipeline--challenges, costs, and values. *N Engl J Med.* 2004;351(6):523-6.
15. Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, et al. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. *Clin Infect Dis.* 2008;47(6):735-43.
16. de Kruif MD, Lemaire LC, Giebelen IA, et al. The influence of corticosteroids on the release of novel biomarkers in human endotoxemia. *Intensive Care Med.* 2008;34(3):518-22.
17. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;302(10):1059-66.
18. Christ-Crain M, Stolz D, Binggiss R, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(1):84-93.
19. Kristoffersen KB, Sogaard OS, Wejse C, et al. Antibiotic treatment interruption of suspected lower respiratory tract infections based on a single procalcitonin measurement at hospital admission - a randomized trial. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15(5):481-7.
20. Long W, Deng X, Zhang Y, et al. Procalcitonin guidance for reduction of antibiotic use in low-risk outpatients with community-acquired pneumonia. *Respirology.* 2011;16(5):819-24.
21. Stolz D, Smyrniotis N, Eggimann P, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomized study. *Eur Respir J.* 2009;34(6):1364-75.
22. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest.* 2002;122(6):2115-21.
23. Warren DK, Shukla SJ, Olsen MA, et al. Outcome and attributable cost of ventilator-associated pneumonia among intensive care unit patients in a suburban medical center. *Crit Care Med.* 2003;31(5):1312-7.
24. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(4):388-416.
25. Hillas G, Vassilakopoulos T, Plantza P, et al. C-reactive protein and procalcitonin as predictors of survival and septic shock in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J.* 2010;35(4):805-11.
26. Polzin A, Pletz M, Erbes R, et al. Procalcitonin as a diagnostic tool in lower respiratory tract infections and tuberculosis. *Eur Respir J.* 2003;21(6):939-43.
27. Scott JA, Hall AJ, Muyodi C, et al. Aetiology, outcome, and risk factors for mortality among adults with acute pneumonia in Kenya. *Lancet.* 2000;355(9211):1225-30.
28. Porcel JM, Vives M, Cao G, et al. Biomarkers of infection for the differential diagnosis of pleural effusions. *Eur Respir J.* 2009;34(6):1383-9.
29. Ugajin M, Miwa S, Shirai M, et al. Usefulness of serum procalcitonin levels in pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J.* 2011;37(2):371-5.
30. Baylan O, Balkan A, Inal A, et al. The predictive value of serum procalcitonin levels in adult patients with active pulmonary tuberculosis. *Jpn J Infect Dis.* 2006;59(3):164-7.
31. Pecile P, Miorin E, Romanello C, et al. Procalcitonin: a marker of severity of acute pyelonephritis among children. *Pediatrics.* 2004;114(2):249-54.
32. Betanzo ROB. Procalcitonina, proteína C reactiva y recuento leucocitario en recién nacidos de muy bajo peso con sepsis neonatal tardía [carta]. *An Pediatr (Barc).* 2007;66(5):541-2.
33. Pérez Solís D, López Sastre JB, Coto Cotallo GD et al. Procalcitonina para el diagnóstico de sepsis neonatal de origen nosocomial. *An Pediatr (Barc).* 2006;64(4):349-53.
34. López Sastre JB, Solís DP, Serradilla VR, et al. Evaluation of procalcitonin for diagnosis of neonatal sepsis of vertical transmission. *BMC Pediatr.* 2007;7:9.
35. Meisner M, Tschakowsky K, Hutzler A, et al. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med.* 1998;24(7):680-4.
36. Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med.* 2000;26(Suppl 1):S64-74.
37. Mimoz O, Benoist JF, Edouard AR, et al. Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med.* 1998;24(2):185-8.
38. Benoist JF, Mimoz O, Assicot M, et al. Serum procalcitonin, but not C-reactive protein, identifies sepsis in trauma patients. *Clin Chem.* 1998;44(8 Pt 1):1778-9.
39. Suverviola Cañas B, González Castro A, Fernández Miret B, et al. Procalcitonin: an allied in the management of the patient submitted to abdominal surgery. *Rev Esp Enferm Dig.* 2009;101(7):513-4.
40. Meisner M, Rauschmayer C, Schmidt J, et al. Early increase of procalcitonin after cardiovascular surgery in patients with postoperative complications. *Intensive Care Med.* 2002;28(8):1094-102.
41. Arkader R, Troster EJ, Lopes MR, et al. Procalcitonin does discriminate between sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Arch Dis Child.* 2006;91(2):117-20.
42. Bruneel F, Hocqueloux L, Alberti C, et al. The clinical spectrum of severe imported falciparum malaria in the intensive care unit: report of 188 cases in adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(5):684-9.
43. World Health Organization. Management of severe malaria: a practical handbook. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 2000.
44. Hanson J, Lee SJ, Mohanty S, et al. A simple score to predict the outcome of severe malaria in adults. *Clin Infect Dis.* 2010;50(5):679-85.
45. Chiwakata CB, Manegold C, Bönicke L, et al. Procalcitonin as a parameter of disease severity and risk of mortality in patients with Plasmodium falciparum malaria. *J Infect Dis.* 2001;183(7):1161-4.
46. Witt R, van Wolfswinkel ME, Petit PL, et al. Neopterin and procalcitonin are suitable biomarkers for exclusion of severe Plasmodium falciparum disease at the initial clinical assessment of travellers with imported malaria. *Malar J.* 2010;9:255.

47. Hesselink DA, Burgerhart JS, Bosmans-Timmerarends H, et al. Procalcitonin as a biomarker for severe *Plasmodium falciparum* disease: a critical appraisal of a semi-quantitative point-of-care test in a cohort of travellers with imported malaria. *Malar J.* 2009;8:206.
48. Hollenstein U, Looareesuwan S, Aichelburg A, et al. Serum procalcitonin levels in severe *Plasmodium falciparum* malaria. *Am J Trop Med Hyg.* 1998;59(6):860-3.
49. Braun N, Marfo Y, Von Gärtner C, et al. CTLA-4 positive T cells in contrast to procalcitonin plasma levels discriminate between severe and uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Ghanaian children. *Trop Med Int Health.* 2003;8(11):1018-24.
50. Erdman LK, Dhabangi A, Musoke C, et al. Combinations of host biomarkers predict mortality among Ugandan children with severe malaria: a retrospective case-control study. *PLoS One.* 2011;6(2):e17440.
51. Díez-Padriza N, Bassat Q, Machevo S, et al. Procalcitonin and C-reactive protein for invasive bacterial pneumonia diagnosis among children in Mozambique, a malaria-endemic area. *PLoS One.* 2010;14(10):e13226.
52. Manegold C, Schmiedel S, Chiwakata CB, et al. Procalcitonin serum levels in tertian malaria. *Malar J.* 2003;2:34.
53. Mishra SK, Panigrahi P, Mishra R, et al. Prediction of outcome in adults with severe *falciparum* malaria: a new scoring system. *Malar J.* 2007;6:24.
54. Tangpukdee N, Krudsood S, Thanachartwet V, et al. Predictive score of uncomplicated *falciparum* malaria patients turning to severe malaria. *Korean J Parasitol.* 2007;45(4):273-82.

Policondrite recidivante*

Relapsing polychondritis

Vanessa Fernandes de Brito¹, Ellen Maria Sampaio Xerfan¹, Otávio Augusto Gomes Paz², Cezar Augusto Muniz Caldas³

*Recebido do Centro Universitário do Pará (CESUPA), Área de Ciências Ambientais, Biológicas e da Saúde. Belém, PA.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A policondrite recidivante (PR) é uma doença multissistêmica, caracterizada por inflamação e destruição das cartilagens auriculares, nasais, laringotraqueais e articulares. Ocasionalmente, há o acometimento de outros tecidos. Com poucos relatos na literatura mundial, a PR é uma doença rara, com maior frequência na quarta década de vida. Sua etiologia permanece desconhecida, no entanto, fortes evidências sugerem patogênese autoimune. A PR pode ter curso grave ao comprometer o trato respiratório e levar à sua obstrução, ocasionando o óbito. O objetivo deste estudo foi rever os diversos aspectos clínicos da PR, como sua patogênese, quadro clínico, diagnóstico e tratamento, visando a ampliação do diagnóstico diferencial na clínica médica.

CONTEÚDO: Através dos bancos de dados LILACS, Medline/Pubmed e Scielo foram selecionados 61 artigos, sendo estes de pesquisa, revisão de literatura e relato de caso. Utilizaram-se os descritores: *policondrite recidivante*, *policondrite recorrente*. O período considerado englobou 87 anos (1923-2010).

CONCLUSÃO: A PR é uma doença pouco prevalente com dados restritos na literatura mundial, mas de potencial gravidade. Seus achados clínicos são sugestivos e incluem condrite auricular, nasal e poliartrite. O tratamento estipulado é empírico, e utiliza-se de anti-inflamatórios não esteroides (AINES), glicocorticóides, imunossuppressores e em casos refratários, os agentes anti-TNF- α . Devido à possibilidade de evolução grave, a PR deve ter sua suspeita clínica sempre considerada em qualquer faixa etária

acometida, visando um diagnóstico precoce e tratamento adequado de acordo com a atividade da doença.

Descritores: Condrite auricular, Policondrite recidivante, Policondrite recorrente.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Relapsing polychondritis (RP) is a multisystemic disease characterized by inflammation and destruction of auricular, nasal, laryngotracheal and junction cartilages. Occasionally, other tissues are affected. With few reports in the world literature, RP is a rare disease, being more prevalent in the fourth decade of life. Its etiology remains unknown. However, strong evidences suggest an autoimmune pathogenesis. The RP may show a severe evolution when the respiratory tract is affected, and could lead to obstruction, causing patient's death. The objective of this study was to perform a literature review about the general clinical aspects of RP, such as its pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment, aiming at expanding the differential diagnosis in clinical medicine.

CONTENTS: Through the LILACS, Medline/Pubmed and Scielo databases, 61 articles were selected. Among them, there where research articles, literature review and case reports. We used the following keywords: relapsing polychondritis, recurrent polychondritis. The considered period encompassed 87 years (1923-2010).

CONCLUSION: RP is a barely prevalent disease, with restricted data in the world literature, but potentially severe. The clinical findings are suggestive of RP, including auricular and nasal chondritis, and polyarthrit. The prescribed treatment is empirical, with drugs such as non-steroid anti-inflammatories (NSAIDs), glucocorticoids, immunosuppressants and, in refractory cases, the anti-TNF- α agents. Due to the possibility of severe outcome of the RP, its clinical suspicion must be always considered in any age group, thus aiming at an early diagnosis and appropriate treatment according to the disease activity.

Keywords: Auricular chondritis, Recurrent polychondritis, Relapsing polychondritis.

INTRODUÇÃO

A policondrite recidivante (PR) é uma doença multissistêmica potencialmente grave, de origem autoimune, caracterizada por inflamação e destruição de estruturas cartilaginosas, principalmente auriculares e nasal¹.

Eventualmente, a doença pode acometer cartilagens laringotra-

1. Graduanda do Curso de Medicina do Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA). Belém, PA, Brasil

2. Médico Reumatologista, Professor do Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA). Belém, PA, Brasil

3. Médico Reumatologista, Professor Doutor do Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA) e do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Pará (UFPA). Belém, PA, Brasil

Apresentado em 20 de dezembro de 2011

Aceito para publicação em 02 de abril de 2012

Conflito de interesses: nenhum

Endereço para correspondência:

Vanessa Fernandes de Brito

Tv. Perebebuí, 1341/203

66083-773 Belém, PA.

Fone: (91) 3276-6369

E-mail: fbritovanessa@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

queal e articular, além de outros tecidos ricos em proteoglicanos, como estruturas oculares, sistemas cardiovascular e renal¹.

É uma doença rara, incomum na infância e na adolescência, com escassos relatos na literatura mundial. Sua apresentação geralmente ocorre entre 20 e 40 anos, sendo seu pico na quarta década de vida²⁻⁴. De diagnóstico essencialmente clínico, a PR possui ocorrência sistêmica e muitas vezes agressiva, que necessita, em alguns casos, de tratamento com imunossuppressores, como a ciclofosfamida, além da associação do uso de corticosteróides e anti-inflamatórios não esteróides^{3,4}.

Devido à escassez de dados sobre o assunto, o presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre os diversos aspectos clínicos da PR, desde os conhecimentos a respeito de sua patogênese até as diversas formas de tratamento atuais.

Realizou-se uma pesquisa através dos bancos de dados LILACS, Medline/Pubmed e Scielo onde foram selecionados 61 artigos pertinentes ao tema, sendo estes de pesquisa, revisão de literatura e relato de caso. Utilizaram-se os descritores: *policondrite recidivante*, *policondrite recorrente*, *relapsing polycondritis* e o período considerado englobou 87 anos (1923-2010).

EPIDEMIOLOGIA E BREVE HISTÓRICO

A epidemiologia detalhada da PR permanece indeterminada. A doença possui possível contribuição genética e acomete indivíduos de todas as raças, de qualquer faixa etária e homens e mulheres de forma semelhante³⁻⁶.

Seu início é mais referido na faixa etária de 40 a 60 anos, porém também há casos relatados na infância. A maior incidência anual encontrada da PR é em Rochester, Minnesota, com estimativa de 3,5 casos por milhão de habitantes³⁻⁶.

A descoberta da PR ocorreu em 1923, quando Jaksch-Watenhorst relatou o primeiro caso da doença. O mesmo descreveu o curso de um paciente que sofreu 18 meses de degeneração progressiva das articulações periféricas, orelhas externas, septo nasal, conduto auditivo externo, ouvido interno e epiglote. O autor considerou a afecção como uma condição degenerativa da cartilagem e a designou de policondropatia⁷.

Após o episódio, em 1960, Pearson, Kline e Newcomer revisaram 12 casos da doença e ampliaram o espectro clínico da PR ao incluir a inflamação ocasional de olhos, cartilagens costais, traqueia e brônquios. Os autores notaram que, após alguns episódios de inflamação, a cartilagem foi substituída por tecido conjuntivo fibroso e ao observarem a natureza episódica da doença, introduziram o termo policondrite recidivante⁸.

PATOGÊNESE

A etiologia da PR permanece obscura. Algumas evidências sugerem patogênese autoimune, tais como: presença de autoanticorpos contra o colágeno tipo II, detecção de imunidade celular contra constituintes da cartilagem, associação com HLA-DR4 e com outras doenças autoimunes^{3,5,9}.

Em 2002, as células T dirigidas contra colágeno tipo II (CII), com especificidade para peptídeo 261-273 foram identificadas em pacientes com PR. A imunidade celular e anti-CII-Ab específicos também foram observados em pacientes portadores de PR e de AR associada.

Além de CII, há evidências de respostas de células T e Ab de tipo IX (CIX) e tipo de colágeno XI (CXI) em pacientes com PR⁹⁻¹⁴.

Hipoteticamente, a patogênese da PR pode iniciar com uma lesão, podendo ser lesões vasculares, traumas, toxinas, agentes químicos, infecções ou mimetismos antigênicos. Essa agressão induziria a exposição dos tecidos conjuntivos ou epítomos de membrana celular e levaria a uma resposta imune inflamatória e geneticamente condicionada^{15,16}.

Há também a formação de exsudatos celulares, que são potencialmente inflamatórios e podem levar a um processo sistêmico ou localizado que, direta ou indiretamente, influencia no metabolismo dos condrócitos por modular a exposição aos fatores de crescimento e hormônios essenciais¹¹.

Quanto às modificações histológicas, a alteração inicial em cartilagens afetadas pela PR é a perda da basofilia normal que corresponde à perda de proteoglicanos, seguida pela presença de processo inflamatório e diminuição do número de condrócitos nas áreas de destruição da cartilagem. Por fim, esta é substituída por tecido de granulação^{3,4,17,18}.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A manifestação clínica mais frequentemente encontrada na PR é a inflamação da cartilagem do pavilhão auricular. No entanto, diferentes cartilagens também podem ser comprometidas em surtos intermitentes da doença, e incluem a cartilagem nasal, a laringotraqueal e a poliartrite^{19,20}.

De maneira geral, não existem diferenças significativas nas manifestações clínicas da PR entre adultos e crianças, e a condrite é uma manifestação que ocorre precocemente em ambos^{2,3}.

Em estudo realizado por Knipp e col.², a condrite nasal foi a manifestação mais encontrada em crianças (69%), seguida pela condrite auricular (61%) e pelo envolvimento articular (61%)^{3,21}. Em três grandes estudos, envolvendo 337 adultos com PR, a manifestação clínica mais frequente foi condrite auricular (89%), seguida por artrite (72%) e condrite nasal (61%). A inflamação laringotraqueal esteve presente em 55% dos casos^{11,17,22,23}.

Acometimento auricular

A condrite auricular pode ser uni ou bilateral, que é mais característica, e manifesta-se por sinais flogísticos no pavilhão auricular sem o acometimento dos lóbulos, devido a ausência de tecido cartilaginoso nessa estrutura. Os episódios recorrentes de inflamação geralmente resultam em destruição da cartilagem que, por sua vez, é substituída por tecido fibroso levando à deformação do pavilhão auricular, condição referida como “orelha em couve-flores” (Figura 1)^{24,25}.

Somam-se às alterações otológicas, o edema do conduto auditivo externo, o qual se associa à perda da acuidade auditiva condutiva, e a vasculite da artéria auditiva interna, gerando, desta forma, o acometimento coclear e/ou vestibular da PR²².

Acometimento nasal

A condrite nasal associada à doença geralmente leva à destruição da porção cartilaginosa do septo nasal, deixando a aparência de “nariz em sela”. Sintomas como rinorréia e epistaxe podem acompanhar o quadro inflamatório descrito⁴.



Figura 1 - Orelha em “couve-flor”.

Acometimento articular

O comprometimento articular na PR consiste em artrite oligo ou poliarticular assimétrica, geralmente não erosiva e com predomínio em grandes articulações de extremidades. Também pode acometer as articulações esternoclaviculares, costochondrais e esterno-manubrial. A artrite da PR é soronegativa, intermitente e, na visão de alguns autores, a sua presença traduz doença disseminada com pior prognóstico^{22,26}.

Acometimento respiratório

Na fase precoce da doença, o envolvimento laringo-traqueo-brônquico pode estar presente em até 10% dos casos e é indicativo de mau prognóstico. Com a evolução, cerca de metade dos pacientes pode apresentar acometimento das vias aéreas, comprometendo mais a laringe e porção superior da traqueia²⁷.

As manifestações respiratórias são variadas, inespecíficas e incluem: dispneia, rouquidão, sensação de sufocação, dor nas articulações cricoaritenóides, sibilos, estridores, estenose traqueal e brônquica; bronquiectasias; pneumonia e colapso da cartilagem traqueal^{27,28}.

Nos estágios iniciais, é a inflamação da cartilagem que leva à fragilidade da traqueia ou dos brônquios. O curso progressivo da doença gera diminuição do calibre das vias aéreas e destruição da cartilagem, com progressão para fibrose e colapso traqueal e/ou laríngeos. Essa última pode ocorrer de forma aguda, levando à morte súbita pelo comprometimento respiratório obstrutivo^{3,4,17,29,30}.

Outras manifestações

Entre outras manifestações importantes estão as oculares, principalmente episclerite, esclerite, conjuntivite, ceratite ou uveíte, presentes em até 60% dos casos. As menos frequentes incluem diminuição da audição, disfunção vestibular, valvopatias mitral e aórtica, vasculite e perda da função renal^{4,11,17,31,32}.

Doenças associadas

Aproximadamente 25% dos casos de PR são associadas a outras doenças, principalmente afecções de punho autoimune, sendo as mais comuns: artrite reumatoide (5%), tireoidites (5%), síndrome de Sjögren (3,1%), colite ulcerativa (1,88%), lúpus eritematoso sistêmico (1,25%), entre outras³³.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da PR é baseado em achados clínicos, parâmetros laboratoriais, exames de imagem e biópsia das cartilagens envolvidas³⁴. Desde 1976, os critérios clínicos de McAdam são utilizados na prática médica, e apresenta sensibilidade e especificidade de 90%. Incluem a presença de três ou mais das seguintes características¹⁹: presença de condrite auricular bilateral; poliartrite inflamatória não erosiva soronegativa; condrite nasal; inflamação ocular; condrite respiratória (acometimento das cartilagens laríngeas e/ou traqueais); disfunção coclear e/ou vestibular (manifestada por perda auditiva sensorial, *tinnitus* e vertigem; confirmação histológica após biópsia de cartilagem)¹⁹.

Em 1979, Damiani e Levine sugeriram que o diagnóstico de PR também poderia ser feito na presença de ao menos um dos critérios de McAdam com comprovação histológica, ou condrite em duas regiões anatômicas distintas com resposta a corticosteróides ou dapsona²⁴.

Quanto aos achados laboratoriais da PR, não há aspectos específicos encontrados. Geralmente, baseia-se em padrão inflamatório e inclui o aumento da taxa de sedimentação globular, aumento de proteína-C reativa, leucocitose, trombocitose e em 10% dos casos encontra-se eosinofilia. Os achados em si, isoladamente, não são úteis. Devem ser combinados com o quadro clínico para tornarem-se um bom parâmetro diagnóstico^{2,34}.

Há a presença de anticorpos antinucleares (ANA) em cerca de 20% a 60% dos portadores da doença. O padrão da imunofluorescência encontrado geralmente é homogêneo, no entanto, a especificidade dos antígenos responsáveis ainda permanece desconhecida. Algumas evidências demonstram maior prevalência de anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)^{35,36}.

A realização da tomografia computadorizada (TC) de grandes vias aéreas deve ser solicitada no início do quadro em todo paciente com PR. Esse exame permite uma útil avaliação do espessamento da parede bronquial e laringotraqueal, do estreitamento luminal e de calcificações cartilaginosas. Entre outros exames de imagem úteis na investigação está a ressonância nuclear magnética (RNM), a radiografia de tórax e a TC com emissão de pósitron^{37,38}.

A realização de biópsia de cartilagem para a confirmação diagnóstica não é obrigatória, uma vez que o quadro clínico, na maioria dos casos, é altamente sugestivo da doença. Geralmente é recomendada apenas em casos em que o quadro clínico é duvidoso¹. O resultado da biópsia demonstra a presença de proporção variada de células mononucleares e ocasionais polimorfonucleares, com fibrose na junção fibrocondral. Com a progressão da doença, também é possível encontrar áreas de invasão de tecido de granulação e de degeneração dos condrocitos³⁹.

O estágio final da doença é caracterizado pelo rompimento da arquitetura normal e pela transformação dos tecidos afetados em material cístico constituído de áreas de calcificação e formação óssea^{39,40}.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial, principalmente em crianças e adolescentes, inclui as doenças do tecido conjuntivo (como a artrite idiopática juvenil e o lúpus eritematoso sistêmico), as vasculites, as doenças autoinflamatórias e as doenças granulomatosas. O mesmo baseia-se fundamentalmente nas manifestações clínicas¹.

Inicialmente, o quadro de condrite auricular pode ser confundido com etiologia infecciosa, incluindo hanseníase, sífilis e leishmaniose, ou até mesmo com causa traumática³².

Na presença de acometimento do trato respiratório, devem ser afastadas doenças como granulomatose de Wegener, amiloidose, sarcoidose, traqueobroncopatia osteocondroplástica e rinoscleroma, por apresentarem quadro clínico semelhante^{32,41}.

A realização de exames como pesquisa de fator anti-nuclear (FAN) e anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) na apresentação de um caso com as manifestações descritas de PR auxilia no diagnóstico diferencial com: dermatopolimiosite, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Cogan, doença de Behçet, artrite reumatoide e granulomatose de Wegener. Esta última em particular, afeta estruturas oculares e otorrinolaringológicas de forma semelhante a PR^{32,42}.

Na presença de lesões vasculares, pode haver o acometimento de artérias e veias de todos os calibres e o diagnóstico diferencial como a síndrome de Cogan, doença de Behçet, arterite de Takayasu, síndrome de Ehlers-Danlos, sífilis e necrose cística medial, torna-se imprescindível^{41,43,44}.

TRATAMENTO

O reduzido número de pacientes com PR e a heterogeneidade das manifestações clínicas são fatores que dificultam a realização de ensaios clínicos randomizados. Portanto, o tratamento da PR é baseado na experiência de especialistas e ajustado de acordo com a atividade e a gravidade da doença^{2,23}.

Indica-se o uso de anti-inflamatórios não hormonais, colchicina e dapsona (50-200 mg/dia), e muitas vezes, associados à corticoterapia sistêmica nos casos leves, em que há apenas artrite e condrite nasal e auricular, sendo a prednisolona (10-20 mg/dia) o principal fármaco utilizado^{23,45,46}.

O glicocorticóide em dose imunossupressora (1-2 mg/kg/dia de prednisona) está indicado em manifestações clínicas mais graves como: laringotraqueal, oculares, ouvido interno, nasal e auricular intensa, vasculite sistêmica ou glomerulonefrite²⁵.

O uso de imunossupressores como o metotrexato, a azatioprina, clorambucil, micofenolato mofetil e a ciclosporina é necessário em muitos casos, principalmente os refratários e córtico-dependentes, e tem como principais objetivos controlar o processo inflamatório e poupar corticosteróides. A ciclofosfamida por via venosa está indicada em casos graves em que há o acometimento respiratório, cardíaco, renal ou oftalmológico^{3,4,31}.

A ciclofosfamida é o agente imunossupressor preferido para o tratamento da PR. Pode ser usado por via oral na dose de 1 a 2 mg/kg até 150 mg por dia até poucas semanas. No entanto, não há *guidelines* sobre a terapia de manutenção. Se uma estabilização da doença for alcançada, a substituição por azatioprina ou metotrexato deve ser considerada^{47,48}.

A literatura sugere que agentes biológicos antagonistas do fator de necrose tumoral α pode ser de valia em casos de PR que não respondem ao tratamento usual, mas a experiência é limitada. Artigos recentes relatam o uso desta classe de fármacos em pacientes refratários à corticoterapia associada a imunossupressores, bem como o uso de outros biológicos, dentre eles, o tocilizumabe (anti-interleucina-6)⁴⁹⁻⁵⁶.

Em 2006, houve a descrição de um caso de um adulto com PR refratária ao uso de vários imunossupressores e ao infliximabe, com melhora dos parâmetros inflamatórios após o uso de anakinra (antagonista do receptor da IL-1), revelando-a como possível alternativa terapêutica em casos refratários ao tratamento com imunossupressores e anti-TNF⁵⁷.

Quanto ao envolvimento laringotraqueal, este deverá ser acompanhado de laringoscopia, broncoscopia e TC seriados²⁵.

Nos casos de envolvimento difuso da via aérea associado ao colapso respiratório existe a necessidade de tratamentos agressivos como: intubação; traqueostomia precoce em casos de estenose subglótica; suporte ventilatório com pressão positiva contínua nas vias aéreas; prótese endotraqueal e até mesmo fixação externa das vias aéreas⁵⁸⁻⁶⁰. A reconstrução cirúrgica do septo nasal colapsado é uma opção que geralmente não é recomendada, visto que frequentemente ocorre recidiva após a cirurgia²⁵.

PROGNÓSTICO

A PR é uma doença que apresenta aproximadamente 70% de sobrevivência em cinco anos. Seu curso é progressivo e acarreta destruição e degeneração cartilaginosa, podendo levar à morte nos casos em que há comprometimento respiratório obstrutivo secundário ao colapso das cartilagens laríngeas e traqueais^{19,23,28,61}.

O envolvimento do trato respiratório superior é o principal fator evolutivo de mau prognóstico da PR. No entanto, é a pneumonia a causa mais comum de óbito, sendo esta associada a casos relacionados à estenose das vias aéreas superiores e ao uso de glicocorticóides por tempo prolongado^{3,4,23,61}. A mortalidade secundária às complicações respiratórias ocorre entre 10% e 50% dos casos. Sendo assim, é importante o reconhecimento precoce de queixas respiratórias em paciente portador de PR, necessitando de um tratamento rápido e agressivo, muitas vezes com o uso de fármacos imunossupressores¹⁻³. Além do acometimento do trato respiratório e estenose laringotraqueal, a presença de anemia e idade avançada no momento do diagnóstico são considerados fatores preditores de menor sobrevivência. E para alguns autores, a presença de artrite periférica traduz doença disseminada e de pior prognóstico^{22,26}.

Outros fatores de mau prognóstico e óbito pela doença são representados por vasculites sistêmicas; por complicações cardiovasculares, incluindo alterações valvares; por alteração renal devido glomerulonefrite e acometimento neurológico decorrente de vasculites cerebrais^{23,28,61}.

CONCLUSÃO

A PR é uma doença rara de diagnóstico essencialmente clínico. Para que este ocorra, é essencial o conhecimento das diversas interfaces nas especialidades médicas a respeito das várias

manifestações da doença, associado à suspeita clínica frente a quadro sugestivo.

Apesar de sua etiologia ainda não ter sido plenamente esclarecida, fortes evidências na literatura mundial destacam a natureza autoimune da doença e seus sinais e sintomas clínicos demonstram a necessidade de uma abordagem multidisciplinar. No entanto, o diagnóstico da PR demanda tempo de observação e exclusão de diversas patologias, incluindo as infecciosas, sendo raramente precoce. Desse modo, enfatiza-se a importância de conhecer este tema para ampliar o diagnóstico diferencial em clínica médica.

REFERÊNCIAS

1. Cavalcanti A, Barbosa CMPL, Len CA, et al. Policondrite recidivante na infância: relato de caso e revisão da literatura. *Rev Bras Reumatol.* 2007;47(3):223-7.
2. Knipp S, Bier H, Horneff G, et al. Relapsing polycondritis in childhood – Case report and short review. *Rheumatol Int.* 2000;19(6):231-4.
3. Gergely P Jr, Poor G. Relapsing polycondritis: Best Pract Res Clin Rheumatol. 2004;18(5):723-38.
4. Kent PD, Michet CJ Jr, Luthra HS. Relapsing polycondritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16(1):56-61.
5. Yang CL, Brinckmann J, Rui HF, et al. Autoantibodies to cartilage collagens in relapsing polycondritis. *Arch Dermatol Res.* 1993;285(5):245-9.
6. Gleicher N, Barad DH. Gender as risk factor for autoimmune diseases. *J Autoimmunity.* 2007;28(1):1-6.
7. Jaksch-Watenhorst R. Polycondropathia. *Wien Arch Inn Med.* 1923;6:93-100.
8. Pearson CM, Kline HM, Newcomer VD. Relapsing polycondritis. *N Engl J Med.* 1960;263(2):51-8.
9. Lang B, Rothenfusser A, Lanchbury JS, et al. Susceptibility to relapsing polycondritis is associated with HLA-DR4. *Arthritis Rheum.* 1993;36(5):660-4.
10. Zeuner M, Straub RH, Albert ED, et al. Relapsing polycondritis: clinical and immunogenetic analysis of 62 patients. *J Rheumatol.* 1997;24(1):96-101.
11. Buckner JH, Landeghen MV, Kwok KW, et al. Identification of type II collagen peptide 261-273-specific T cell clones in a patient with relapsing polycondritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46(1):238-44.
12. Alsalameh S, Mollenhauer J, Scheuplein F, et al. Preferential cellular and humoral immune reactivities to native and denatured collagen types IX and XI in a patient with fatal relapsing polycondritis. *J Rheumatol.* 1993;20(8):1419-24.
13. Foidart JM, Abe S, Martin GR, et al. Antibodies to type II collagen in relapsing polycondritis. *N Eng J Med.* 1978;299(22):1203-7.
14. Herman JH, Dennis MV. Immunopathologic studies in relapsing polycondritis. *J Clin Invest.* 1973;52(3):549-58.
15. Stabler T, Piette JC, Chevalier X, et al. Serum cytokine profiles in relapsing polycondritis suggest monocyte/macrophage activation. *Arthritis Rheum.* 2004;50(11):3663-7.
16. Ebringer R, Rook G, Swana GT, et al. Autoantibodies to cartilage and type II collagen in relapsing polycondritis and other rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 1981;40(5):473-9.
17. Taneja V, Griffiths M, Behrens M, et al. Auricular chondritis in NOD.DQ8.Abeta0 (Ag7-/-) transgenic mice resembles human relapsing polycondritis. *J Clin Invest.* 2003;112(12):1843-50.
18. Thompson LD. Relapsing polycondritis. *Ear Nose Throat J.* 2002;81(10):705.
19. McAdam LP, O'Hanlan MA, Bluestone R, et al. Relapsing polycondritis. Prospective study of 23 patients and review of the literature. *Medicine.* 1976;55(3):193-215.
20. Harris ED Jr, Budd RC, Firestein GS, et al. *Kelley's textbook of rheumatology*, 8th ed. Pennsylvania: Elsevier; 2008. Cap. 95
21. Fonseca AR, Oliveira SK, Sztajnbok FR, et al. Policondrite recidivante: Relato de 3 casos pediátricos. *Anais do VI Congresso Brasileiro de Reumatologia Pediátrica*, Belo Horizonte; 2006; p. 13.
22. Michet CJ Jr, McKenna CH, Luthra HS, et al. Relapsing polycondritis; survival and predictive role of early disease manifestations. *Ann Intern Med.* 1986;104(1):74-8.
23. Trentham DE, Le CH. Relapsing polycondritis. *Ann Intern Med.* 1998;129(2):114-22.
24. Damiani JM, Levine HL. Relapsing polycondritis – report of ten cases. *Laryngoscope.* 1979;89(6):929-44.
25. Rodrigues EM, Silveira RCN, Leite N, et al. Policondrite recidivante: relato de caso. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2003;69(1):128-30.
26. Balsa A, Expinosa A, Cuesta M, et al. Joint symptoms in relapsing polycondritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1995;13(4):425-30.
27. Luckey P, Kemper J, Niehues T, et al. Diagnostic role of inspiration and expiration CT in a child with relapsing polycondritis. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;176(1):61-2.
28. Miyasaka LS, Andrade JAB, Atallah AN. Relapsing polycondritis. *Sao Paulo Med J.* 1998;116(1):1637-42.
29. Tillie-Leblond I, Wallaert B, Leblond D, et al. Respiratory involvement in relapsing polycondritis. *Medicine.* 1998;77(3):168-76
30. Kothare SV, Chu CC, VanLandingham K, et al. Migratory leptomeningeal inflammation with relapsing polycondritis. *Neurology.* 1998;51(2):614-7.
31. Letko E, Zafirakis P, Baltatzis S, et al. Relapsing polycondritis: a clinical review. *Semin Arthritis Rheum.* 2002;31(6):384-95.
32. Pereira DB, Amaral JLA, Szajubok JCM, et al. Manifestações otorrinolaringológicas nas doenças reumáticas auto-imunes. *Rev Bras Reumatol.* 2006;46(2):118-25.
33. Politi AJ. Polycondritis recidivantes revisão crítica. *Arch Argent Dermatol.* 1993;43(2):73-91.
34. Lahmer T, Treiber M, Werder AV, et al. Relapsing polycondritis: an autoimmune disease with many faces. *Autoimmunity Rev.* 2010;9(8):540-6.
35. Piette JC, El-Rassi R, Amoura Z. Antinuclear antibodies in relapsing polycondritis. *Ann Rheum Dis.* 1999;58(10):656-7.
36. Papo T, Piette JC, Le Thi Huong D, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in polycondritis. *Ann Rheum Dis.* 1993;52(5):384-5.
37. Lee KS, Ernst A, Trentham DE, et al. Relapsing polycondritis: prevalence of expiratory CT airway abnormalities. *Radiology.* 2006;240(2):565-73.
38. Kao CH, Wang SJ, Yeh SH. Radionuclide imaging of relapsing polycondritis. *Clin Nucl Med.* 1992;17(5):397-8.
39. Ricciari V, Spadaro A, Taccari E, et al. A case of relapsing polycondritis: pathogenetic considerations. *Clin Exp Rheumatol.* 1988;6(1):95-6.
40. Selim AG, Fulford LG, Mohiaddin RH, et al. Active aortitis in relapsing polycondritis. *J Clin Pathol.* 2001;54(11):890-2.
41. Jeffrey B, Choi YW, Thomas H, et al. Relapsing polycondritis affecting the lower respiratory tract. *Am J Roentgenol.* 2002;178(1):173-7.
42. Schmidt L, Burkiewicz CJC, Silva MB, et al. Esclerite como manifestação inicial de granulomatose de Wegener: descrição de caso. *Rev Bras Reumatol.* 2007;47(2):145-7.
43. Laura F, Barton F. Uncommon CT findings in relapsing polycondritis. *Am J Neuroradiol.* 2005;26(8):2134-6.
44. Karen L, Armin E, David T, et al. Relapsing polycondritis: prevalence of expiratory ct airway abnormalities. *Radiology.* 2006;240(2):565-73.
45. Francès C, el Rassi R, Laporte JL, et al. Dermatologic manifesta-

- tions of relapsing polycondritis. A study of 200 cases at a single center. *Medicine*. 2001;80(3):173-9.
46. Richez C, Dumoulin C, Coutouly X, et al. Successful treatment of relapsing polycondritis with infliximab. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(5):629-31.
 47. Cutolo M, Serio B, Pizzorni C, et al. Use of glucocorticoids and risk of infections. *Autoimmun Rev*. 2008;8(2):153-5.
 48. Stewart KA, Mazanec DJ. Pulse intravenous cyclophosphamide for kidney disease in relapsing polycondritis. *J Rheumatol*. 1992;19(3):498-500.
 49. Saadoun D, Deslandre CJ, Allanore Y, et al. Sustained response to infliximab in 2 patients with refractory relapsing polycondritis. *J Rheumatol*. 2003;30(6):1394-5.
 50. Bell D, Wright D, Witt PD. Durability of nasal reconstruction in an adolescent with relapsing polycondritis treated with infliximab. *Plast Reconstr Surg*. 2007;120(4):1087-8.
 51. Ratzinger G, Kuen-Spiegl M, Sepp N. Successful treatment of recalcitrant relapsing polycondritis with monoclonal antibodies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(4):474-5.
 52. Kawai M, Hagihara K, Hirano T, et al. Sustained response to tocilizumab, anti-interleukin-6 receptor antibody, in two patients with refractory relapsing polycondritis. *Rheumatology*. 2009;48(3):318-9.
 53. Subrahmanyam P, Balakrishnan C, Dasgupta B. Sustained response to etanercept after failing infliximab, in a patient with relapsing polycondritis with tracheomalacia. *Scand J Rheumatol*. 2008;37(3):239-40.
 54. Seymour MW, Home DM, Williams RO et al. Prolonged response to anti-tumour necrosis factor treatment with adalimumab (humira) in relapsing polycondritis complicated by aortitis. *Rheumatology*. 2007;46(11):1738-9.
 55. Carter JD. Treatment of relapsing polycondritis with a tnf antagonist. *J Rheumatol*. 2005;32(7):1413.
 56. Barros APS, Nakamura NA, Santana TFB, et al. Uso de infliximabe na policondrite recidivante. *Rev Bras Reumatol*. 2010;50(2):211-4.
 57. Vounotrypdis P, Sakellariou GT, Zisopoulos D, et al. Refractory relapsing polycondritis: rapid and sustained response in the treatment with an IL-1 receptor antagonist (anakinra). *Rheumatology*. 2006;45(4):491-2.
 58. Eng J, Sabanathan S. Airway Complications in Relapsing Polycondritis. *Ann Thorac Surg*. 1991;51(4):686-92.
 59. Adliff M, Ngato D, Keshavjee S, et al. Treatment of diffuse tracheomalacia secondary to relapsing polycondritis with continuous positive airway pressure. *Chest*. 1997;112(6):1701-4.
 60. Dunne J, Sabanathan S. Use of metallic stents in relapsing polycondritis. *Chest*. 1994;105(3):864-7.
 61. Requena MA, Palma DA, Popescu BM. Policondritis recidivante y compromiso neurológico. *Medicina*. 2007;67(2):156-8.

O vírus Epstein-Barr e a mononucleose infecciosa*

Epstein-Barr virus and infectious mononucleosis

Juliana Linhares de Oliveira¹, Rafaela Teixeira Freitas², Leonardo Javier Arcuri³, Andréia Patrícia Gomes⁴, Rodrigo Roger Vitorino¹, Denise Cristina Rodrigues⁵, Sérgio Oliveira de Paula⁶, Luiz Alberto Santana⁷, Rodrigo Siqueira-Batista⁸

*Recebido do Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO). Teresópolis, RJ e do Departamento de Medicina e Enfermagem da Universidade Federal de Viçosa (UFV). Viçosa, MG.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A mononucleose infecciosa (MI) é uma doença viral, contagiosa, causada pelo vírus Epstein-Barr (EBV). Apresenta distribuição universal e pode ocorrer em qualquer faixa etária. O presente estudo teve como objetivo descrever a interação entre o EBV e o *Homo sapiens sapiens*, no que diz respeito especialmente à MI. Para isso, realizou busca no Pubmed e no Scielo, bem como em livros-textos. Os artigos selecionados foram lidos e as informações organizadas de forma a contemplar os aspectos patogênicos – enfatizando o papel do EBV na doença –, epidemiológicos e diagnósticos dessa entidade.

CONTEÚDO: A infecção do epitélio da orofaringe permite a replicação do vírus, o qual passa a ser eliminado na saliva, o que explica a transmissão pelo contato com tal fluido biológico. O período de incubação é de quatro a seis semanas. Manifesta-se do ponto de vista clínico, usualmente, com febre, faringite e linfadenomegalia generalizada de caráter agudo ou subagudo. As alterações laboratoriais incluem leucocitose, reações leucemoides, trombocitopenia e anemia hemolítica autoimune, além de aminotransferases elevadas e bilirrubina aumentada, destacando-se que a linfocitose atípica é habitualmente observada. O diagnóstico diferencial da MI abrange as demais causas de síndrome de mononucleose. O tratamento é sintomático, não havendo fármaco antiviral específico. Analgésicos habituais podem ser usados para a terapêutica da dor.

CONCLUSÃO: Dísparos grupos têm trabalhando no desenvolvimento de vacinas para o EBV, porém, a possibilidade de tumorigênese pelo vírus tem trazido inúmeras dificuldades para a confecção de imunoprofilaxia efetiva.

Descritores: Infectious mononucleosis, Epstein-Barr virus, Mononucleosis syndrome.

1. Graduada em Medicina, Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO). Teresópolis, RJ, Brasil

2. Graduada em Medicina, Universidade Federal de Viçosa (UFV). Viçosa, MG, Brasil

3. Médico do Serviço de Hematologia, Hospital Federal de Bonsucesso (HFB) e do Centro de Transplante de Medula Óssea, Instituto Nacional do Câncer (INCA). Especialista em Clínica Médica e em Hematologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Rio de Janeiro, RJ, Brasil

4. Professor Adjunto do Departamento de Medicina e Enfermagem da Universidade Federal de Viçosa (UFV). Doutora em Ciências, Fundação Osvaldo Cruz (FIOCRUZ). Rio de Janeiro, RJ, Brasil

5. Médica Pediatra do Departamento de Medicina e Enfermagem, Universidade Federal de Viçosa (UFV). Coordenadora da Residência Médica em Pediatria, UFV. Mestre em Ciência da Nutrição, UFV. Viçosa, MG, Brasil

6. Professor Adjunto do Departamento de Biologia Geral, Universidade Federal de Viçosa (UFV). Doutor em Imunologia Básica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP). Viçosa, MG, Brasil

7. Professor Adjunto do Departamento de Medicina e Enfermagem, Universidade Federal de Viçosa (UFV). Doutor em Ciências da Saúde / Medicina Tropical e Infectologia, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Viçosa, MG, Brasil

8. Professor Adjunto do Departamento de Medicina e Enfermagem, Universidade Federal de Viçosa (UFV). Doutor em Ciências, Fundação Osvaldo Cruz (FIOCRUZ). Viçosa, MG, Brasil

Apresentado em 10 de maio de 2011

Aceito para publicação em 15 de outubro de 2012

Endereços para correspondência:

Prof. Rodrigo Siqueira-Batista

Universidade Federal de Viçosa

Departamento de Medicina e Enfermagem (DEM)

Avenida P.H. Rolfs s/n, Campus Universitário

36571-000 Viçosa, MG.

E-mail: rsiqueirabatista@yahoo.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Infectious mononucleosis (IM) is a widespread viral disease caused by Epstein-Barr virus (EBV). It occurs worldwide and can reach any age group. This article aims at describing the interaction between EBV and *Homo sapiens sapiens*, regarding especially IM. Thus, a research on PubMed and Scielo was performed, as well as on books. The selected articles were read and the information was organized in order to contain the pathological – emphasizing the role of EBV on the disease –, epidemiological aspects and its diagnosis.

CONTENTS: The infection of the epithelium of the oropharynx leads to the replication of the virus, which is eliminated via saliva, and accounts for the transmission through contact with this biological fluid. The incubation period lasts from four to six weeks. Clinically, the classic symptoms are usually fever, faringitis and generalized lymphadenopathy, which can be acute or subacute. The laboratorial changes include leukocytosis, leukemoid reactions, thrombocytopenia and severe autoimmune hemolytic anemia, besides high levels of transaminases and bilirubin; atypical lymphocytosis is usually observed. The differential diagnosis of IM includes the other causes of mononucleosis syndrome. Treatment is symptomatic and there is not a specific antiviral medicine. Common analgesics can be used to treat pain.

CONCLUSION: Diverse groups have worked on the development of a vaccine for EBV; however, the possibility of tumorigenesis by the virus has brought up several difficulties to the production of an effective immunoprophylaxis.

Keywords: Infectious mononucleosis, Mononucleosis syndrome, Epstein-Barr virus.

INTRODUÇÃO

A mononucleose infecciosa (MI) é uma doença febril aguda, transmissível, causada pelo Epstein-Barr vírus¹, a qual acomete, principalmente, indivíduos entre 15 e 25 anos de idade, com baixa letalidade, manifestações geralmente benignas e extenso polimorfismo clínico². A MI é uma das causas da síndrome de mononucleose, a qual também pode ter uma plêiade de agentes etiológicos, tais como o citomegalovírus (5% a 7%), o *Toxoplasma gondii*, o vírus da imunodeficiência humana (HIV) (primoinfecção) e o herpes vírus humano 6¹. A infecção primária em infantes – com idade inferior a cinco anos – não se apresenta usualmente com as alterações clínico-laboratoriais típicas da doença³, as quais consistem em febre, faringite, linfadenomegalia, mal estar e linfocitose atípica, sendo rara a ocorrência de complicações graves e formas atípicas⁴. Com base nessas brevíssimas considerações, o objetivo do presente estudo foi abordar – do ponto de vista etiológico, epidemiológico, clínico e diagnóstico – a síndrome de mononucleose causada pelo EBV, ou seja, a MI.

ASPECTOS ETIOLÓGICOS E EPIDEMIOLÓGICOS

O vírus Epstein-Barr (EBV) – designado, formalmente, como herpes vírus 4 (HHV-4) – é membro da família *Herpesviridae*⁵. Tal como ocorre com os demais herpes vírus, o EBV não é eliminado do organismo – mantendo-se latente –, apesar da resolução clínica da doença. Existem dois sorotipos de vírus – o EBV-1 e o EBV-2⁶ –, os quais se diferenciam apenas em alguns alelos (< 1%); sem embargo, tais distinções causam expressivas diferenças no crescimento do linfócito. O EBV-1 é o mais comum e de distribuição mundial; o EBV-2 é mais encontrado na África equatorial – principalmente nas áreas endêmicas para malária e para o linfoma de Burkitt na Nova Guiné – e em indivíduos infectados pelo HIV⁷.

A partícula viral infecciosa do EBV tem três componentes: (i) nucleóide, (ii) capsídeo e (iii) envelope. O núcleo – em forma de anel central – contém o DNA viral em formato linear e um nucleocapsídeo com 162 capsômeros. O genoma do EBV é uma molécula de DNA de fita dupla de aproximadamente 184.000 pares de bases^{8,9}. O EBV foi descrito como agente etiológico da MI, a partir do isolamento de células oriundas de um linfoma de comportamento clínico e epidemiológico não usual, descrito por Denis Burkitt em crianças da África Central, no ano de 1964¹⁰. O novo vírus foi detectado à microscopia eletrônica, verificando-se grande diferença em relação aos herpes vírus humanos conhecidos, na medida em que era capaz de se replicar em células convencionais de cultura⁷. Um jovem médico, Anthony Epstein, aventou a possibilidade de etiologia viral para o tumor⁹. Todavia, somente em 1968 a associação entre infecção por EBV e a MI foi claramente estabelecida^{11,12}.

A MI apresenta distribuição universal, podendo ocorrer em qualquer faixa de idade – destacando-se que a maioria das infecções sobrevém nos primeiros três anos de vida⁷ –, ainda que usualmente acometa indivíduos entre 10 e 35 anos de idade. Nas nações em desenvolvimento – mormente entre as populações menos favorecidas –, a infecção pelo EBV ocorre, predominantemente, durante a infância, de modo que as crianças apresentam reatividade sorológica entre 80% e 100%, dos três aos seis anos de idade¹³. De outro modo, em países economicamente mais privilegiados, a infecção pelo EBV ocorre tardiamente, usualmente no período compreendido entre 10 e 30 anos¹⁴.

O processo infeccioso ocorre em ambos os sexos, sendo o pico de incidência para as mulheres, dois anos mais cedo do que para homens¹⁵. Não há preferência por etnia e também não há predomínio sazonal¹⁶. A idade influi diretamente nas manifestações clínicas da doença. De fato, até 75% dos adolescentes infectados apresentam MI típica¹⁷.

Nas crianças, a suscetibilidade ao agente etiológico se estabelece tão logo haja redução dos níveis séricos das imunoglobulinas maternas transferidas passivamente, destacando-se que nessa etapa da vida a infecção primária é, geralmente, subclínica¹⁸. Ademais, a imunidade pelo EBV, nos infantes, é adquirida, via de regra, sem o desenvolvimento das manifestações clínicas típicas da MI, por razões ainda não compreendidas. Existem teorias – ainda em busca de confirmação definitiva – que pretendem explicar o motivo das manifestações ocorrerem com maior frequência em adolescentes e em adultos, ressaltando-se: 1) a existência de maior carga viral na infecção relacionada à atividade sexual, quando comparada à aquisição pelo contato exclusivamente pela saliva; desta feita, a elevada carga viral poderia induzir uma miríade de respostas de linfócitos T CD8, os quais têm participação no desenvolvimento das manifestações clínicas, através da liberação de citocinas¹⁹; 2) a existência prévia de imunidade a infecções por – ou à vacinação para – outros agentes virais (imunidade heteróloga), a qual poderia justificar os achados clínicos mais exuberantes em indivíduos com maior idade²⁰; 3) o incremento da atividade dos linfócitos T CD8 pode induzir uma diminuição numérica das células *natural killer*²¹, supostamente relacionada com a redução da gravidade dos sintomas²².

Na infecção primária, o EBV infecta – e se multiplica – nos linfócitos B, enquanto linfócitos T citotóxicos específicos são desenvolvidos e regulam a proliferação das células infectadas. Por isso a infecção pelo EBV usualmente é assintomática^{23,24}. Nesse domínio, a infecção primária ocorre em quase todas as crianças antes dos 10 anos de idade, deixando alguns jovens adultos suscetíveis para a ocorrência da doença. É importante comentar que a MI é suficientemente incomum em indivíduos com idade superior a 30 anos de idade e é tão pouco usual naqueles com mais de 40 anos de idade que cuidados especiais são necessários ao se realizar o diagnóstico em pessoas nessa faixa etária⁹. Os raros casos relatados em idosos geralmente se apresentam com quadro clínico bastante inespecífico.

O epitélio da orofaringe é o local de replicação viral primária, mas tem sido difícil determinar o mecanismo de infecção, uma vez que essas células epiteliais não expressam CD21 ou moléculas HLA de classe II. Investigações contemporâneas têm demonstrado que, durante a infecção primária, a maioria dos vírions não são internalizados após a ligação para os linfócitos B do tecido

orofaríngeo. O mecanismo de entrada do EBV em outros tipos de células – por exemplo, os linfócitos, as células da mucosa gástrica, as musculares lisas e outras – também pode ocorrer através do contato direto com as células B. A infecção do epitélio leva à replicação do agente etiológico, com a liberação de grandes quantidades de partículas virais. Os linfócitos B podem permanecer latentes, infectando a orofaringe; se ocorrer reativação viral e replicação é possível sobreviver lise e morte celular, contribuindo para a eliminação do vírus na saliva⁹.

A transmissão ocorre por via oral-oral²⁵, através do contato íntimo com a saliva de um hospedeiro infectado – a porta de entrada do HBV é a nasofaringe –, ficando a MI, por tal aspecto, conhecida como a *doença do beijo*^{26,27,28}. Vale ressaltar que o vírus apresenta um pico de concentração na saliva, logo após a infecção, porém costuma ser identificado nessas secreções até 18 meses após o início das manifestações clínicas da doença²⁸. A excreção é maior nos imunocomprometidos e nos pacientes que têm MI sintomática. A transmissão por contato menos íntimo é menos encontrada. Sua presença nas secreções do trato genital de ambos os sexos, juntamente com relatos de úlceras genitais em pacientes com MI, implica que o EBV possa ser sexualmente transmissível. A transmissão vertical parece ser incomum²⁷. Já se documentou a transmissão do agente etiológico por transfusão sanguínea e transplante de medula óssea²⁶.

Durante meses – após a expansão de células B infectadas pelo EBV – o vírus é eliminado em títulos elevados na saliva, o que indica que a replicação viral em linfócitos B infectados mantém-se em curso. Essa constatação ajuda a explicar o porquê do maior risco de contrair a infecção primária ocorre nos contextos de exposição de saliva de uma pessoa recém-infectada, ou de uma pessoa em convalescença precoce, apesar de se encontrar, igualmente, víriões infecciosos na saliva das pessoas com infecção latente⁹. A MI não é tão contagiosa quanto se costuma crer. É raro que os membros da família de um paciente, companheiros do mesmo sexo, e outras pessoas próximas desenvolvam sintomas de MI. Normalmente, a enfermidade ocorre apenas uma vez na vida de um indivíduo, apesar da descrição de casos de recorrência⁹.

O EBV não causa epidemias. O período de incubação é de quatro a seis semanas, podendo se alongar por vários meses em algumas circunstâncias¹⁵.

BASES PATOGENICAS

Após a transmissão, o vírus infecta o epitélio da orofaringe – mais precisamente o tecido linfóide do anel de Waldeyer e das glândulas salivares –, disseminando-se a partir dessas células. Ocorre, então, infecção dos linfócitos B nas criptas das tonsilas, destacando-se a importância da molécula CD21 na infecção das células B. Destaque-se que o EBV infecta linfócitos B maduros, de memória – induzindo a proliferação desses tipos celulares – e, igualmente, linfócitos T e células NK. Após a infecção por EBV, tais células são capazes de se manter em latência, podendo permanecer nesse estado por toda a vida do indivíduo, na orofaringe e no sangue; ocasionalmente há replicação viral de forma assintomática¹⁸. Após essa etapa, o agente etiológico se propaga pela corrente sanguínea, chegando a acometer 10% ou mais dos linfócitos circulantes. A proliferação das células infectadas resulta em

aumento do tecido linfóide em diferentes regiões somáticas. Os títulos de imunoglobulina M (IgM) – anticorpos heterófilos produzidos pelas células infectadas – se elevam⁷. Tais anticorpos heterófilos são imunoglobulinas produzidas em resposta a antígenos pouco definidos, caracterizando-se por uma atividade multiespecífica. Vale ressaltar que o termo “heterófilo” por vezes se refere a anticorpos humanos – dirigidos para determinantes antigênicos oriundos de outros animais –, os quais são capazes de aglutinar hemácias de espécies distintas daquela do soro testado. O agente viral pode também determinar a diferenciação de linfócitos B em plasmócitos e promover grande produção de anticorpos (gamopatia policlonal).

Essa sequência de eventos leva à transformação – ou “imortalização” – da célula B, reconhecendo-se tal ocorrência como uma importante característica da infecção dessa população celular. Os linfócitos B transformados pelo EBV proliferam com vigor – tanto *in vitro* como *in vivo* –, mantendo o vírus com núcleos celulares de progênie em um estado episomal¹⁵. Há, igualmente, proliferação linfóide generalizada, não só pelo estímulo viral, mas também pelo aparecimento de linfócitos T CD₈⁺ citotóxicos empenhados na destruição dos linfócitos infectados; de fato, cerca de 1 a 5% de todas as células T CD₈⁺ circulantes são capazes de reagir contra o EBV.

O vírus estabelece – com diferentes células do indivíduo infectado – dois tipos simultâneos de interação. Na primeira – atinente à persistência da infecção em longo prazo e ao potencial oncogênico do vírus – há infecção lítica e imortalização dos linfócitos B. Na segunda, há infecção lisogênica dos linfócitos B, com produção de novos vírus e disseminação a outros indivíduos a partir da saliva⁶, levando à persistência do DNA viral, estabelecendo assim quadro de infecção latente¹. A infecção por EBV é predominantemente encontrada em células T CD₈⁺ durante a síndrome hemofagocítica associada ao EBV e nos linfócitos T CD₄⁺ – ou células NK – durante a ativação da infecção crônica por EBV, enquanto a maioria dos infectados pelo EBV, na MI aguda, apresenta infecção de células B²⁹.

Em alguns enfermos a relação *Homo sapiens sapiens* / EBV é perturbada, resultando em ativação da infecção crônica pelo agente viral³⁰. Em geral, essa ativação é caracterizada pela permanência ou recorrência dos sintomas da MI com um padrão anormal de anticorpos anti-EBV: altos títulos de antígeno EBV-capsídeo (VCA) e baixos títulos de antígenos nuclear EBV. A forma com que essa reativação ocorre ainda não se encontra plenamente estabelecida, bem como quais fatores associados ao vírus e quais relacionados ao hospedeiro concorrem para tal desenvolvimento da infecção³⁰. A maioria dos doentes com ativação de infecção crônica por EBV são reatores para pesquisa de imunoglobulinas dirigidas aos antígenos nucleares do EBV (anti-EBNA). Isso sugere que boa parte dos enfermos com reativação já sofria de infecção primária pelo EBV antes do início da doença atual, embora a data precisa da infecção pelo EBV seja incerta³¹.

A imunidade celular é mais importante do que a resposta humoral no controle do processo infeccioso desencadeado pelo EBV¹⁷. Na fase inicial da infecção, as células T supressoras, as células *natural killer* (NK) e as células T citotóxicas inespecíficas são importantes no controle da proliferação dos linfócitos B infectados por EBV¹⁷. Os níveis de marcadores de ativação de células T e de

IFN- γ (gama-interferon) séricos mostram-se elevados. Em uma fase subsequente da infecção, ocorre a produção de células T citotóxicas HLA-restritas, as quais reconhecem os antígenos nucleares do EBV (anti-EBNA) e as proteínas latentes de membrana (LMP), bem como destroem as células infectadas pelo EBV¹⁷.

Se a imunidade mediada por células T for comprometida, as células B infectadas por EBV poderão começar a proliferar¹⁷. Na verdade, o EBV também é oncogênico, havendo evidências sorológicas da presença do agente viral em neoplasias – como linfoma de Burkitt e carcinoma nasofaríngeo, linfoma de Hodgkin (50% dos casos foi encontrado o DNA do EBV, especialmente no tipo celularidade mista¹⁷), linfoma T/NK, leucemia NK, linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células (do idoso), linfoma primário do sistema nervoso central (SNC) – em infectados pelo HIV – leiomiossarcoma, carcinoma gástrico, carcinoma hepatocelular e câncer de mama – bem como leucoplasia oral pilosa e doenças linfoproliferativas (LPD) em enfermos com imunodeficiências primárias ou secundárias³². Em cerca da metade dos casos, o DNA e os antígenos virais podem ser detectados nas células de Reed-Sternberg¹⁵. Há, inclusive, risco aumentado de linfoma de Hodgkin nos primeiros quatro anos após resolução da MI⁷.

Quando o EBV está associado ao linfoma, a proliferação induzida pelo vírus é apenas uma etapa de um processo com múltiplos momentos de transformação neoplásica³³. Em muitos tumores que contém EBV, a LMP-1 simula os membros da família de receptores do fator de necrose tumoral (TNF), transmitindo sinais de promoção do crescimento, principalmente no sistema linfoproliferativo, como nos linfomas de células B, linfomas do tipo Burkitt em crianças africanas e em doentes imunodeprimidos. Também vêm sendo descritos, linfomas do tipo Burkitt esporádico – em sociedades desenvolvidas –, sem imunodepressão subjacente.

A principal característica patológica da MI é a notável resposta proliferativa no âmbito do sistema mononuclear fagocitário, especialmente nos linfonodos. As células de Reed-Sternberg (RS) são frequentemente observadas em associação com áreas de necrose. O baço é marcado pela infiltração de sua estrutura fibromuscular por células mononucleares, de modo que tanto a cápsula quanto as trabéculas são invadidas pelos linfócitos em proliferação. Isso pode explicar a ocorrência de ruptura esplênica na MI. A medula óssea pode apresentar hiperplasia generalizada dos elementos eritróide, mielóide e megacariocítico. Na maioria dos casos, no entanto, o aspirado de medula de rotina não revela anormalidades⁹.

Uma resposta deficiente dos linfócitos T citotóxicos – quer quantitativa, quer qualitativa – pode implicar em uma forma agressiva da entidade nosológica, associada à reação histiocitária não específica ao EBV. Essa reação é caracterizada por infiltração extensa de órgãos linfóides e do parênquima com hemofagocitose e destruição dos tecidos. Se nenhuma medida for tomada, tal processo se tornará rapidamente fatal⁴.

Ao longo da infecção, o *H. sapiens sapiens* pode apresentar: (1) uma resposta celular satisfatória, a qual implica na resolução clínica da entidade nosológica; (2) uma resposta celular insatisfatória, a qual possibilita a evolução para doença linfoproliferativa; ou (3) não apresentar resposta e desenvolver MI fulminante ou síndrome hemofagocítica. Esta última é caracterizada por febre alta, citopenia, hepatoesplenomegalia, disfunção hepática e co-

agulopatia. Trombocitopenia e diminuição da albumina podem ser fatores de mau prognóstico³⁰.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A MI é caracterizada por expressivo polimorfismo clínico – abrangendo desde situações assintomáticas até quadros que podem evoluir para o óbito –, na dependência de fatores associados, principalmente a idade do indivíduo, seu *status* imunológico e a presença de comorbidades³⁴. Pode haver um pródromo de fadiga, mal-estar e mialgia, uma a duas semanas antes do início da febre¹⁷. O período de estado dura, amiúde, cerca de quatro semanas.

A apresentação clínica clássica da moléstia consiste na tríade composta de febre alta, faringite e linfadenomegalia^{12,17}. Todavia, outras manifestações podem estar presentes – variando em incidência –, tais como artralgia, dor abdominal, esplenomegalia, exantema, hepatomegalia discreta – raramente com icterícia –, náuseas, vômitos e tosse, dentre outros^{2,12,17}.

Nos infantes, infecção por HBV pode ser assintomática, mormente nos lactentes^{16,17,34}; é também descrita a ocorrência de quadro insidioso, caracterizado por mal-estar, seguido por alguns dias de febre, fadiga, adenite cervical – sobretudo nas cadeias cervicais posteriores – e dor de garganta.

O diagnóstico deve exigir um alto grau de suspeição, na medida em que a apresentação clínica é similar a encontrada em muitas outras moléstias. Ademais, a MI pode se expressar de modo totalmente atípico, como bronquite, diarreia, infecção do trato urinário, pneumonia e otite, dentre outras, associadas ou não à hepatoesplenomegalia, faringite e linfadenomegalia; sem embargo, atípicas linfocitárias devem obrigatoriamente estar presentes¹⁶. Outros doentes experimentam quadro súbito e exuberante, semelhante a uma síndrome gripal, com febre alta associada a calafrios, mialgia e dor de garganta^{14,35}.

Um aspecto significativo em relação à febre é a preservação do estado geral mesmo em enfermos com temperatura muito elevada (até 40,5C°) – algo distinto do observado em contextos de infecções bacterianas¹⁴.

A dor de garganta costuma ser intensa – estando as tonsilas hiperemiadas com exsudato membranoso –, surgindo de cinco a sete dias após o início da doença. A linfadenopatia acomete, habitualmente, várias cadeias de linfonodos, mormente a região cervical posterior. Os linfonodos são, com frequência, hipersensíveis e simétricos e não se mostram fixados aos planos profundos⁶. A esplenomegalia pode durar de sete a 10 dias tornando o baço frágil e, conseqüentemente, suscetível ao rompimento, mesmo em situações de pequenos traumas. A ruptura do órgão é uma das complicações da MI e pode ocasionar grave hemorragia interna com risco de morte¹⁵. Em alguns casos pode haver hepatomegalia.

Outros achados incluem o *sinal de Hoagland* (edema periorbitário), o qual ocorre em alguns casos diagnosticados²⁶. Icterícia pode ser identificada em uma minoria de enfermos³⁶. Em cerca de 5% dos casos, surge erupção morbiliforme ou papulosa, geralmente nos braços e no tronco. Pacientes tratados com penicilinas exibem exantema macular – em 90 a 100% dos casos –, mas, tal erupção não prediz reações adversas futuras a essa classe de fármacos¹⁷. Outras manifestações – como anorexia, artralgias, calafrios, cefaleia, dor abdominal, dor nos arcos costais à inspira-

ção profunda, náuseas, vômitos e tosse – aparecem com alguma frequência. A dacrioadenite é uma apresentação incomum da MI, devendo ser considerado o diagnóstico de MI nos casos de dacrioadenite bilateral aguda³⁷.

Conforme já comentado, a idade do indivíduo influi diretamente nas manifestações clínicas da moléstia. A maior parte dos processos infecciosos por EBV em lactentes e crianças pequenas é assintomática ou apresenta-se sob a forma de faringite leve, com ou sem tonsilite¹⁷. Até 75% das infecções em adolescentes apresenta-se como MI típica; nos idosos o quadro é inespecífico – com fadiga, febre prolongada, mal estar e mialgias –, devendo-se mencionar que faringotonsilite, linfadenopatia, esplenomegalia e linfócitos atípicos são raros nesta faixa etária. As erupções cutâneas também são comuns na infecção primária pelo EBV, podendo ser esta a única evidência em crianças⁹.

Existem outras enfermidades associadas ao EBV – além da MI –, dentre as quais se podem mencionar as doenças linfoproliferativas, descritas em pacientes com imunodeficiência congênita ou adquirida, incluindo enfermos com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e naqueles receptores de transplantes de medula óssea ou de órgãos que estejam sendo tratados com imunossuppressores¹⁷.

A leucoplasia oral pilosa é uma condição relacionada ao EBV e descrita nos enfermos adultos com infecção pelo HIV¹⁷. Na maioria dos doentes, observam-se lesões corrugadas elevadas e brancas na língua – e em certas ocasiões na mucosa oral – as quais contêm o DNA do agente viral. É amiúde confundida com a candidíase mucocutânea, mas diferencia-se desta por distribuir-se pela superfície lateral da língua e, ao contrário da candidíase, não envolver a mucosa bucal.

Os pacientes com síndrome da fadiga crônica podem apresentar altos títulos de anticorpos anti-EBV, os quais, entretanto, não diferem significativamente daqueles observados em adultos sadios infectados pelo vírus¹⁷. A infecção ativa crônica por EBV é rara e distinta da síndrome de fadiga crônica; os enfermos acometidos apresentam doença cuja duração é maior que seis meses, com acentuada elevação dos títulos de DNA do EBV no sangue e evidências de comprometimento orgânico, incluindo hepatoesplenomegalia, linfadenomegalia generalizada, pneumonite, uveíte ou acometimento neurológico^{17,31}. Destaque-se que o distúrbio neural mais encontrado em associação à infecção pelo EBV é a meningoencefalite, cujo prognóstico é excelente com habitual resolução completa em uma ou duas semanas³⁵. Sem embargo, embora a maioria dos casos de MI seja benigna e autolimitada, podem surgir casos fatais e complicações com frequência que varia de 0,5 a 1%^{8,38}.

As potenciais complicações da MI incluem agranulocitose, anemia hemolítica com trombocitopenia, disfunção cerebelar, diarreia, disfunção renal, distúrbios na condução cardíaca, mielite transversa, miocardite, mononeurite ou polineurite, pericardite, síndrome de Guillain-Barré, síndrome nefrótica, síndrome hemofagocítica e uveíte posterior³⁸⁻⁴². Pode-se comentar, também, a síndrome de Duncan, a qual diz respeito à rara incapacidade genética de indivíduos do sexo masculino (síndrome linfoproliferativa ligada ao X) de montar resposta imune adequada à infecção pelo EBV, o que resulta, desta feita, em linfoproliferação maciça, levando ao óbito (em 40% dos casos) ou a sequelas como aga-

maglobulinemia, anemia aplásica ou linfoma linfocítico maligno. Tal condição deve ser suspeitada em crianças que apresentem infecções recorrentes – principalmente por germes piogênicos –, evidenciando um comprometimento da imunidade humoral⁴³. A maioria dos pacientes com essa síndrome apresenta mutações na proteína associada à molécula sinalizadora ativadora de linfócitos, que regula células T e NK¹⁷. Se os enfermos sobreviverem à infecção aguda, a síndrome pode, nos meses seguintes, evoluir para agamaglobulinemia progressiva e linfoma¹⁵.

Recentemente, vem se ponderando sobre a participação da MI como fator de risco para o desenvolvimento de esclerose múltipla²⁴.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A causa mais encontrada de síndrome de mononucleose – cerca de 90% dos casos³ – é a infecção primária pelo EBV (ou seja, a MI). Em todo caso, é necessário estabelecer o diagnóstico diferencial com outras condições mórbidas com apresentações similares, destacando-se a infecção pelo citomegalovírus (CMV) – agente que provoca um quadro clínico semelhante a MI, mas com menor frequência de faringite, esplenomegalia e linfadenopatia –, infecção por *Toxoplasma gondii*, por HIV e pelo vírus da hepatite B¹⁷. Destaque-se também o desafio diagnóstico naquelas circunstâncias nas quais os sintomas da MI são atípicos⁴.

A primoinfecção pelo HIV – síndrome de soroconversão causada pelo vírus – pode se apresentar com linfadenomegalia generalizada (em até 70% dos indivíduos) seguida por cefaleia, meningismo, mialgias, sudorese, diarreia e faringite sem exsudato. Infecções recentes por outros agentes como a *Bartonella* spp (causadora da doença da arranhadura de gato e da angiomatose bacilar), o *Trypanosoma cruzi*, o vírus da rubéola e o herpes vírus humano tipo 6 – agente do exantema súbito, *roseola infantum* ou sexta doença – são causas de síndrome de mononucleose, portanto, diagnósticos diferenciais da MI⁴⁴. Outras condições que podem se expressar de modo similar à MI incluem salmonelose, listeriose, brucelose, endocardite bacteriana subaguda, malária, faringite viral, tuberculose, leptospirose, coqueluche, dengue, caxumba, varicela, febre tifóide, hepatite A e infecções por adenovírus⁴⁵. Deve ser igualmente diferenciada a angina por *Corynebacterium diphtheriae* (difteria) e faringotonsilite por *Streptococcus pyogenes*. Em relação a este último – *Streptococcus pyogenes* – o isolamento do mesmo não afasta a possibilidade de MI, pois a infecção concomitante – EBV / *S. pyogenes* – pode ocorrer em até 30% dos casos.

Entre os diagnósticos diferenciais não-infecciosos pode-se mencionar, ainda, a doença do soro, os estados alérgicos, a leucemia aguda, os linfomas e os efeitos adversos à fenitoína, à carbamazepina, à isoniazida e ao ácido para-aminossalicílico. As neoplasias linfoproliferativas também devem ser diferenciadas, em alguns contextos clínicos, da MI, ponderando-se que o bom estado geral do doente e a ausência de anemia falam contra a presença destas morbidades²⁶. Apesar de apresentarem quadro clínico semelhante, nenhuma dessas entidades nosológicas está associada à presença de anticorpos heterófilos ou a outra evidência sorológica de infecção aguda pelo EBV¹⁵. Dada a diversidade de condições que simulam a MI, uma abordagem sistemática com pesquisa de anticorpos heterófilos é essencial. Antes de ser realizada avaliação laboratorial deve-se colher uma boa anamnese, incluindo história pregressa,

apreciação de problemas de saúde prévios, história familiar, contato com animais ou com qualquer pessoa doente, história de atividade sexual sem preservativo, uso de drogas injetáveis ilícitas e relato de viagem recente. Embora o exame físico possa revelar apenas achados inespecíficos, a descoberta de características de outras doenças auxilia no diagnóstico diferencial⁶.

AValiação LABORATORIAL

O hemograma pode mostrar leucometria normal ou presença de leucocitose, atingindo um nível de 10.000 a 20.000 células/mm³; eventualmente, podem sobrevir reações leucemóides^{46,47}. A leucocitose usualmente se apresenta com predomínio linfocítico (acima de 50%), destacando-se como achado típico – mas não patognomônico – da doença, a presença de **linfócitos atípicos, células de Downey ou imunócitos**⁴³ (representando pelo menos 10% dos linfócitos totais). As células anormais variam de tamanho e de forma, de modo notável; de fato, são linfócitos maiores – com núcleos lobulados e excêntricos –, possuindo citoplasma vacuolado basofílico abundante e indentações da membrana celular. Trombocitopenia, com menos de 140.000 plaquetas/mm³, é comum destacando-se que um pequeno número de enfermos apresenta anemia hemolítica autoimune. O hemograma, entretanto, pode se tornar característico apenas após uma semana de doença, dificultando o diagnóstico nos momentos iniciais da apresentação clínica. As aminotransferases – ALT e AST – encontram-se elevadas em até 90% dos casos e a concentração sérica de bilirrubina está aumentada em até 40% das situações, apesar da icterícia ser infrequente; descreve-se, em alguns doentes, presença de proteinúria ou hematúria no EAS^{17,48}. A pesquisa de anticorpos heterófilos (teste de Paul-Bunnell-Davidson) deve ser realizada na suspeita de primoinfecção pelo EBV – em adultos e em crianças – por conta da elevação em até 50% de anticorpos da classe IgG, e em 100% relacionados com a classe IgM. Os anticorpos detectáveis desenvolvem-se, habitualmente, dentro dos primeiros sete dias após o início dos sintomas, descrevendo-se um pico entre duas e cinco semanas de doença, e queda paulatina ulterior, destacando-se, contudo, que níveis baixos podem ser rastreados por até 12 meses. No teste efetuado para a detecção de anticorpos heterófilos, o soro humano é adsorvido em rim de cobaia, sendo o título desses anticorpos definido como a maior diluição do soro capaz de aglutinar eritrócitos de ovinos, equinos e bovinos. Embora se liguem aos eritrócitos de certos mamíferos, os anticorpos heterófilos não interagem com as proteínas do EBV. Um título maior ou igual a quatro vezes estabelece o diagnóstico de infecção aguda por EBV em um enfermo que refira sintomas e exiba sinais compatíveis com MI e que, igualmente, apresente linfócitos atípicos¹⁷. De um modo geral, os testes para anticorpos heterófilos são reativos em 40% dos casos de MI – durante a primeira semana da doença – e em 80-90% durante a terceira semana. Com efeito, se a pesquisa desses anticorpos for não-reativa e a suspeita clínica for elevada, pode-se repetir o exame na segunda ou na terceira semana de enfermidade ou realizar testes específicos para investigação do agente viral. Via de regra, os testes permanecem reativos por três meses após o início da moléstia; entretanto, como já comentado, os anticorpos podem persistir por até um ano. Títulos elevados não têm qualquer relação com a gravidade da MI. O teste pode ser reativo por alguns meses após a infecção inicial; a sensibilidade pode chegar a 90% em crianças maiores (escolares)

e em adultos, não ultrapassando, usualmente, 40-50% nos infantes menores de quatro anos.

O monoteste para anticorpos heterófilos é um pouco mais sensível do que o teste clássico⁴⁹. Emprega-se o ensaio com anticorpos específicos anti-EBV em doentes com suspeita de infecção aguda pelo vírus sem anticorpos heterófilos, assim como em enfermos com infecção atípica¹⁷. Os títulos de anticorpos IgM e IgG – dirigidos ao antígeno do capsídeo viral (VCA) – mostram-se elevados no soro de mais de 90% dos pacientes no início da doença²⁸. O anticorpo IgM dirigido ao VCA é mais útil para o diagnóstico de MI aguda¹⁵, visto que só está presente em títulos elevados nos primeiros dois a três meses de evolução da entidade nosológica. Sem embargo, com frequência, é utilizado para avaliar exposição prévia ao EBV, devido a sua persistência vitalícia⁶. Os anticorpos específicos induzidos pelo EBV podem ser demonstrados por imunofluorescência ou ensaios imunoenzimáticos (ELISA)¹⁵.

O uso de técnicas de biologia molecular – como a reação em cadeia da polimerase (PCR) ou a PCR quantitativa (qPCR) – tem sido avaliada para o diagnóstico e o prognóstico das condições mórbi-das relacionadas com a EBV. A detecção do DNA do vírus – no sangue periférico ou no soro – pela reação em cadeia da polimerase (PCR) fornece uma boa evidência de que o doente tenha sido infectado pelo EBV. No entanto, a interpretação dos resultados quantitativos de EBV DNA qPCR – ou *carga viral* – podem ser problemáticos, especialmente nos enfermos com imunodeficiência, os quais tendem a exibir maiores quantidades de DNA do EBV do que indivíduos imunocompetentes com infecção latente.

O melhor método para diagnosticar o EBV como agente etiológico de uma dada moléstia é a biópsia de tecidos e hibridização *in situ*⁹. Na raquicentese por punção lombar a pressão do líquido cefalorraquidiano pode ser elevada, observando-se pleocitose, aumento da proteinorraquia e glicorraquia normal. Os anticorpos heterófilos têm sido demonstrados no líquido cefalorraquidiano.

TRATAMENTO

Não há fármaco antiviral específico que atue adequadamente na terapêutica da MI. A enfermidade evolui para a resolução clínica em um a dois meses – recuperação habitual em duas a quatro semanas – e, mais raramente, após 120 dias. Nesse período, os mecanismos imunológicos passam a controlar a proliferação de linfócitos B determinada pelo EBV, de modo que o vírus entra em um período duradouro de “latência”. A maioria dos doentes com MI aguda não complicada exige apenas terapia sintomática. Analgésicos – como acetaminofeno – podem ser usados para tratamento da dor; o ácido acetilsalicílico deve ser empregado com cautela, estando contraindicado ao enfermo com discrasia sanguínea importante, na medida em que o fármaco interfere com a função plaquetária, aumentando potencialmente o risco de hemorragias em pacientes com trombocitopenia e Síndrome de Reye. Gargarejos com água e sal podem ser utilizados para alívio da dor de garganta⁷. O repouso é recomendado para pacientes com febre, mal estar e mialgias, a despeito do pequeno respaldo na literatura científica para tal conduta. Aqueles pacientes que apresentarem esplenomegalia devem ser estimulados a restringirem seu envolvimento em práticas esportivas, pelo risco de ruptura traumática do baço; a recomendação deve ser mantida por pelo menos seis semanas e/ou até a resolução

completa da entidade mórbida⁵⁰. Destaque-se, nesse âmbito, que a utilização de ultrassonografia abdominal seriada tem sido considerada uma importante estratégia de acompanhamento até a liberação de práticas esportivas, diminuindo as chances de ruptura esplênica, as quais são, muitas vezes, fatais⁵¹.

A terapia com corticosteroides não está indicada para os casos de MI não complicada, podendo, outrossim, predispor à infecção secundária. Tais medicamentos devem ser restritos aos casos com apresentação mais exuberante, incluindo mal-estar intenso, risco de obstrução de vias aéreas por importante hipertrofia de tonsilas, trombocitopenia grave, anemia hemolítica autoimune, cardite, pneumonite intersticial linfóide, derrame pleural e edema cerebral^{39,40,41,42}. Inicia-se prednisona 60 a 80mg, por dois a três dias, seguida de redução gradual da dose (10 mg por dia), por uma a duas semanas, pelo risco de nova exacerbação do quadro¹⁷. Os resultados de díspares ensaios clínicos sugerem que os corticosteroides aceleram a resolução de alterações como a febre e a faringotonsilite, mas não proporcionam benefícios significativos na terapia da linfadenomegalia e da hepatoesplenomegalia⁵.

Vários agentes antivirais – como aciclovir, ganciclovir, zidovudina, foscarnet e os interferons (IFN) – foram capazes de inibir a replicação do EBV *in vitro*⁸. É importante comentar que somente a forma linear do genoma – mas não a forma latente circular – é suscetível à inibição. Neste âmbito, a eficácia do aciclovir no tratamento da MI sem complicações tem sido avaliada em diversos ensaios clínicos controlados. Em geral, o aciclovir reduz a excreção viral durante o tempo de terapia, mas há recrudescimento da mesma quando o tratamento é interrompido; é importante comentar, igualmente, que o aciclovir (*i*) não altera a evolução clínica da doença, (*ii*) não apresenta eficácia comprovada⁷ e (*iii*) não redundam em redução significativa da duração dos sintomas da MI (mesmo quando associado à prednisona)¹⁷. O aciclovir vem sendo estudado na terapêutica de outras condições clínicas relacionadas ao EBV. Com efeito, em altas doses, por uma a duas semanas, produz boa resposta no tratamento da leucoplasia oral pilosa, mas costuma haver recorrência de um a quatro meses após o término da suspensão do antiviral⁵². Nos casos de síndrome linfoproliferativa por EBV pós-transplante, deve-se orientar o tratamento para a redução da imunossupressão. A infusão de linfócitos T citotóxicos autólogos específicos para EBV tem se demonstrado promissora para os enfermos com carcinoma de nasofaringe e doença de Hodgkin¹⁷. O tratamento da síndrome linfoproliferativa ligada ao X com anticorpos anti-CD20 – *rituximab* – resultou em um desfecho favorável do que seria, de outro modo, uma infecção fatal por EBV¹⁷.

Os antibióticos não têm qualquer valor na MI sem complicações. Sem embargo, muitos doentes mostram evidências de coinfeção por agentes bacterianos – por exemplo, cultura de *swab* de nasofaringe de infecção recente por *Streptococcus pyogenes* – devendo, assim, receber antimicrobianos apropriados, excetuando-se a ampicilina e a amoxicilina, as quais podem desencadear erupção cutânea em infectados pelo EBV com MI⁵².

IFN-gama tem sido utilizada em alguns pacientes que apresentam infecção persistente pelo EBV – especialmente naqueles com complicações mais graves – aparentemente com algum sucesso. Pacientes com MI associada à trombocitopenia imune costumam responder à terapia com altas doses de imunoglobulina administrada por via intravenosa¹⁷.

COMPLICAÇÕES

A MI é autolimitada na maioria dos casos¹⁷. Obstrução da via aérea superior – por hipertrofia do tecido linfóide nas tonsilas palatinas e nas adenoides – ou infecção bacteriana secundária podem sobrevir em alguns enfermos¹⁵. Podem suceder, também, síndrome de Guillian-Barré, mielite transversa e neurite periférica^{53,54}. Anemia hemolítica ocorre em cerca de 2% dos casos, bem como trombocitopenia grave e síndrome hemofagocitária¹². Outras complicações raras são descritas, tais como hepatite fulminante, miocardite, pericardite com alterações eletrocardiográficas, pneumonia com derrame pleural, nefrite intersticial, ulcerações genitais (eventualmente extensas) e vasculite¹².

PROGNÓSTICO

A recuperação completa ocorre no interregno de dois meses na maioria dos pacientes. Recorrências da MI são tão raras que é necessária a documentação do diagnóstico inicial e do diagnóstico de recidiva, para que tais circunstâncias sejam caracterizadas. Estima-se que a MI evolui para óbito em cerca de 1 caso em 3.000 adoecimentos, destacando-se que os casos fatais são geralmente associados a complicações do sistema nervoso central³⁶. É relevante comentar que a infecção pelo EBV com complicações neurológicas pode não se apresentar com os sinais e sintomas clássicos da MI⁵³. A ruptura esplênica ocorre em 0,5% dos casos, por infiltração linfóide do órgão e distensão da cápsula, características que o tornam friável²⁶.

PREVENÇÃO

O isolamento de pacientes com MI não é necessário, uma vez que a infecção pelo EBV é extremamente prevalente.

Díspares grupos de investigadores estão trabalhando no desenvolvimento de vacinas contra a EBV⁵⁵. Vacinas dirigidas à glicoproteína principal do EBV têm apresentado alguns resultados animadores em estudos realizados em animais, permanecendo como objeto de investigação¹⁷. Uma vacina de EBV – com antígeno gp350 (recombinante) indutor de anticorpo neutralizantes – encontra-se em fase de testes⁷. Destaque-se, todavia, que a possibilidade de tumorigênese pelo EBV tem trazido diversas dificuldades para a confecção de uma vacina efetiva, de modo que o emprego de estratégia vacinal na prevenção do MI mantém-se controverso. Descreve-se a imunoterapia em indivíduos transplantados de medula óssea para prevenção de infecção por EBV utilizando infusão de leucócitos de doador sadio⁷.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O EBV infecta a maioria dos adultos do mundo, resultando em quadros agudos e em persistência de infecção latente, a qual tem sido objeto de numerosas investigações, devido à sua associação com transformações neoplásicas. O diagnóstico clínico e laboratorial é importante, tendo em vista a diferenciação com outras condições mórbidas passíveis de tratamento específico. O desenvolvimento de um fármaco antiviral empregável em termos clínicos e a busca por uma vacina efetiva segue como hodiernas fronteiras de investigação.

REFERÊNCIAS

1. Fica A. Síndrome de mononucleosis infecciosa en pacientes adolescentes y adultos. *Rev Chil Infect.* 2003;20(4):235-42.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Doenças Infecciosas e parasitárias. Guia de bolso. 8ª edição. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
3. Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious Mononucleosis. *N Engl J Med.* 2010;362(21):1993-2000.
4. Ebell MH. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Am Fam Physician.* 2004;70(7):1279-87.
5. Carbone A, Gloghini A, Dotti G. EBV-associated lymphoproliferative disorders: classification and treatment. *Oncologist.* 2008;13(5):577-85.
6. Hurt C, Tammaro D. Diagnostic evaluation of mononucleosis-like illnesses. *Am J Med.* 2007;120(10):911.e1-8.
7. Figueiredo LTM. Mononucleose infecciosa. In: Lopes AC, (editor). *Tratado de clínica médica.* São Paulo: Editora Roca; 2009. p. 3862-4.
8. Odumade OA, Hogquist KA, Balfour HH Jr. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infections. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24(1):193-209.
9. Gross TG. Infectious mononucleosis and other Epstein-Barr virus related disorders. In: Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, et al. (editors). *Wintrobe's clinical hematology*, 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams; 2009. p.1589-1611.
10. Epstein MA, Achong BG, Pope JH. Virus in cultured lymphoblasts from a New Guinea Burkitt lymphoma. *Br Med J.* 1967;2(5547):290-1.
11. Henle G, Henle W, Diehl V. Relation of Burkitt's tumor-associated herpes-type virus to infectious mononucleosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1968;59(1):94-101.
12. Costa IC, Vallada MG. Mononucleose Infecciosa (Infecção pelo Vírus Epstein-Barr). In: Veronesi R, Focaccia R. (editor). *Veronesi: Tratado de Infectologia.* 3ª ed. São Paulo: Atheneu, 2007. p. 577-581.
13. Jenson HB. Epstein-Barr virus. In: Robert MK, Richard EB, Hal BJ, et al. (editors). *Nelson textbook of pediatrics.* 18th ed. Philadelphia: Saunders; 2007. p. 1372-6.
14. Grotto I, Mimouni D, Huerta M, et al. Clinical and laboratory presentation of EBV positive infectious mononucleosis in young adults. *Epidemiol Infect.* 2003;131(1):683-9.
15. Schooley R. Infecção pelo vírus Epstein Barr. In: Cecil: *Tratado de medicina interna.* Rio de Janeiro: Elsevier; 2009. p. 2900-3.
16. Carvalho LHF. Mononucleose infecciosa. *J Pediatr.* 1999;75(Supl.1):S115-S125.
17. Cohen JL. Infecção pelo vírus Epstein Barr, incluindo a mononucleose infecciosa. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al. (editors). *Harrison: Medicina Interna.* 17ª ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p.1106-9.
18. Hurt-Fletcher LM. Epstein-Barr virus entry. *J Virol.* 2007;81(15):7825-32.
19. Crawford DH, Swerdlow AJ, Higgins C, et al. Sexual history and Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis.* 2002;186(6):731-6.
20. Selin LK, Brehm MA, Naumov YN, et al. Memory of mice and men: CD8 T-cell cross-reactivity and heterologous immunity. *Immunol Rev.* 2006;211:164-8.
21. Andrews DM, Andoniou CE, Fleming P, et al. The early kinetics of cytomegalovirus-specific CD8 T-cell responses are not affected by antigen load or the absence of perforin or gamma interferon. *J Virol.* 2008;82(10):4931-7.
22. Williams H, McAulay K, Macsween KF, et al. The immune response to primary EBV infection: a role for natural killer cells. *Br J Haematol.* 2005;129(2):266-74.
23. Yamashita N, Kimura H, Morishima T. Virological aspects of Epstein-Barr virus infections. *Acta Med Okayama.* 2005;59(6):239-46.
24. Mahmud I, Abdel-Mannan OA, Wotton CJ, et al. Maternal and perinatal factors associated with hospitalised infectious mononucleosis in children, adolescents and young adults: record linkage study. *BMC Infectious Diseases.* 2011;11:51.
25. Suchmacher M, Geller M. *Qual o diagnóstico?* Rio de Janeiro: EPUB; 2005. p. 75-6.
26. Setubal S, Oliveira SA. Síndrome mononucleose. In: Tavares W. (editor). *Rotinas de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias.* 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 2007. p. 926-34.
27. Rezk SA, Weiss LM. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders. *Human Pathol.* 2007;38:1293-304.
28. Gulley ML, Tang W. Laboratory assays for Epstein-Barr virus-related disease. *J Mol Diagn.* 2008;10(4):279-92.
29. Ohno T, Ueda Y, Kishimoto W, et al. Epstein-Barr virus-induced infectious mononucleosis after two separate episodes of virus-associated hemophagocytic syndrome. *Intern Med.* 2009;48(13):1169-73.
30. Gen LU, Zheng-de XIE, Shun-ying ZHAO, et al. Clinical analysis and follow-up study of chronic active Epstein-Barr virus infection in 53 pediatric cases. *Chinese Med J.* 2009;122(3):262-266.
31. Eligio P, Delia R, Valeria G. EBV Chronic Infections. *Hemater J Hematol Infect Dis.* 2010;2(1):e2010022.
32. Michelow P, Wright C, Pantanowitz L. A review of the cytomorphology of Epstein-Barr virus-associated malignancies. *Acta Cytol.* 2012;56(1):1-14.
33. Ribeiro-Silva A, Zucoloto S. O papel do vírus Epstein-Barr na tumorigênese humana. *Med Ribeirão Preto* 2003;36(1):16-23.
34. Son KH, Mee MY. Clinical features of Epstein-Barr virus-associated infectious mononucleosis in hospitalized Korean children. *Korean J Pediatr.* 2011;54(10):409-13.
35. Rea TD, Russo JE, Katon W, et al. Prospective study of the natural history of infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus. *J Am Board Fam Pract.* 2001;14(4):234-42.
36. Coura JR. Mononucleose infecciosa. In: Coura JR, (editor). *Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005. p.1931-3.
37. Moscovici BK, Romero IL, Vital Filho J, et al. Dacrioadenite bilateral causada pelo vírus Epstein-Barr: relato de caso. *Arq Bras Oftalmol.* 2009 72(6):826-8.
38. Jenson HB. Acute complications of Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Curr Opin Pediatr.* 2000;12(3):263-8.
39. Pipp ML, Means ND, Sixbey JW, et al. Acute Epstein-Barr virus infection complicated by severe thrombocytopenia. *Clin Infect Dis.* 1997;25(5):1237-9.
40. Kakani S. Airway compromise in infectious mononucleosis: a case report. *Cases J.* 2009;2:6736.
41. McManus TE, Coyle PV, Lawson J, et al. Epstein-Barr virus pneumonitis. *Ulster Med J.* 2009;78(2):137-8.
42. Kalita J, Maurya PK, Kumar B, et al. Epstein Barr virus encephalitis: clinical diversity and radiological similarity. *Neurol India.* 2011;59(4):605-7.
43. Geller M, Siqueira-Batista R, Gomes AP, et al. Classificação das imunodeficiências congênitas. *Rev Bras Med.* 2008;35:152-7.
44. Siqueira-Batista R, Geller M, Quinta LEM. *Imunologia.* In: Moléstia de Chagas. 2ª ed. Rio de Janeiro: Rubio; 2007. p. 35-54.
45. Siqueira-Batista R, Gomes AP, Vinas PA, et al. Moléstia de Chagas. In: Siqueira-Batista R, Gomes AP, Igreja RP, et al. (editores). *Medicina tropical. Abordagem atual das doenças infecciosas e parasitárias.* Rio de Janeiro: Editora Cultura Médica; 2001. p.167-88.
46. Lima LM, Oliveira MR, Gomes AP, et al. Avaliação hematológica do sangue. In: Calixto-Lima L, Reis NT. (editores). *Interpretação*

- de exames laboratoriais aplicados à nutrição clínica. Rio de Janeiro: Rubio; 2012. p. 3-15.
47. Gomes AP, Bazzolli DMS, Fontes GG, et al. Laboratório aplicado a clínica – manual prático. Viçosa; UFV, 2012.
48. Gomes AP, Vitorino RR, Vieira PAF, et al. In: Calixto-Lima L, Reis NT. (editores). Interpretação de exames laboratoriais aplicados à nutrição clínica. Rio de Janeiro: Rubio; 2012. p. 41-50.
49. Kutok JL, Wang F. Spectrum of Epstein-Barr virus-associated diseases. *Ann Rev Pathol.* 2006;1:375-404.
50. Straus SE, Cohen JI, Tosato G, et al. NIH conference. Epstein-Barr virus infections: biology, pathogenesis, and management. *Ann Intern Med.* 1993;118(1):45-58.
51. O'Connor TE, Skinner LJ, Kiely P, et al. Return to contact sports following infectious mononucleosis: the role of serial ultrasonography. *Ear Nose Throat J.* 2011;90(8):E21-4.
52. Siqueira-Batista R, Gomes AP, Tavares W. (Prefácio). *Antimicrobianos: guia prático.* 2ª ed. Rio de Janeiro: Rubio; 2010.
53. Teive HAG, Zavala JAA, Iwamoto FM, et al. Cerebelite aguda causada por vírus Epstein-Barr. Relato de caso. *Arq Neuro-psiquiatria.* 2001;59(3):616-8.
54. Pacheco SJB, Leite JPG, Trócoli MGC. Infecções virais agudas do sistema nervoso central. In: Siqueira-Batista R, Gomes AP, Igreja RP, et al (editores). *Medicina Tropical. Abordagem Atual das Doenças Infecciosas e parasitárias.* Rio de Janeiro, Editora Cultura Médica; 2001. p. 663-91.
55. Cohen JI, Fauci AS, Varmus H, et al. Epstein-Barr virus: an important vaccine target for cancer prevention. *Sci Transl Med.* 2011;3(107):7.

Tuberculose peritoneal: um diagnóstico diferencial no abdômen agudo. Relato de caso*

Peritoneal tuberculosis: a differential diagnosis in acute abdomen. Case report

Bruno Rocha Wanderley¹, Gustavo Ávila Maquiné², George Nobre Vieira³, Fernando Sabiá Tallo⁴, Renato Delascio Lopes⁵, Antonio Carlos Lopes⁶

*Recebido do Serviço de Clínica Médica da Fundação Hospital Adriano Jorge. Manaus, AM.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: O Amazonas é o estado com maior taxa de incidência de tuberculose (TB) no Brasil, com 82,7 casos por 100.000 habitantes. O acometimento peritoneal é raro, com alta morbimortalidade, representando 0,1 a 0,7% de todos os casos. O objetivo deste estudo foi relatar um caso de abdômen agudo inflamatório secundário a TB peritoneal em paciente jovem imunocompetente.

RELATO DO CASO: Paciente do sexo masculino, 33 anos, procedente de Manaus-AM, etilista, com história de TB familiar. Evoluindo há um mês com ascite, astenia, cefaleia, febre vespertina, sudorese noturna, perda ponderal de 10%. Deu entrada no pronto-socorro com dor abdominal suprapúbica e sinais clínicos de irritação peritoneal. Foi submetido à laparotomia exploradora, sendo encontradas diversas lesões nodulares, que foram biopsiadas. O estudo histopatológico revelou formações granulomatosas, necrose caseosa e bacilos álcool-ácidos resistentes, compatíveis com TB peritoneal. As sorologias para vírus da imunodeficiência humana e hepatites B e C foram negativas.

CONCLUSÃO: A TB peritoneal é de difícil diagnóstico, devendo ser lembrada como um diagnóstico diferencial em paciente jovem, imunocompetente, com quadro de abdômen agudo inflamatório

procedente de área epidemiológica de alta prevalência para TB.

Descritores: Abdômen agudo, Peritônio, Tuberculose, Tuberculose peritoneal.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The Amazon is the state with the highest incidence rate of tuberculosis (TB) in Brazil with 82.7 cases per 100,000 inhabitants. Peritoneal involvement is rare with high morbidity and mortality, accounting for 0.1% to 0.7% of all cases. The aim of this study was to report a case of acute abdomen secondary to inflammatory peritoneal TB in an immunocompetent young patient.

CASE REPORT: Male patient, 33 years old, coming from Manaus, state of Amazonas, alcoholic, with family history of TB. One-month progression with ascites, asthenia, headache, afternoon fever, night sweats, weight loss of 10%. The patient was admitted to the ER with suprapubic abdominal pain and clinical signs of peritoneal irritation. He underwent exploratory laparotomy and several nodular lesions were found which were biopsied. Histopathological examination revealed granulomatous formation, caseous necrosis and acid-alcohol resistant bacilli consistent with peritoneal TB. Serology for human immunodeficiency virus and hepatitis B and C was negative.

CONCLUSION: Peritoneal TB is difficult to diagnose and should be included as a differential diagnosis in young, immunocompetent patients coming from epidemiological area of high prevalence of TB with acute abdomen with signs of inflammation.

Keywords: Acute abdomen, Peritoneal tuberculosis, Peritoneum, Tuberculosis.

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) peritoneal é uma entidade rara, com alta morbimortalidade¹. De acordo com o Ministério da Saúde, o estado com maior taxa de incidência de TB no Brasil por 100.000 habitantes é o Amazonas (74,79%)^{2,3}. Dentre o total de casos diagnosticados de TB extrapulmonar, o comprometimento peritoneal representa 4 a 10% de todos os casos^{4,5}, sendo mais comum entre os 35 e 45 anos de idade⁶. O risco é maior em pacientes portadores de hepatopatia crônica, infecção por HIV, Diabetes mellitus, tratamento com anti-TNF, pacientes em diálise peritoneal contínua e a comorbidade mais observada foi o etilismo em 40% dos casos⁷⁻⁹. O objetivo deste estudo foi relatar um caso de abdômen agudo inflamatório secundário a tuberculose peritoneal em paciente imunocompetente.

1. Médico Residente de Clínica Médica da Fundação Hospital Adriano Jorge. Manaus, AM, Brasil

2. Médico Residente de Dermatologia da Fundação Alfredo da Matta. Manaus, AM, Brasil

3. Graduando de Medicina da Universidade do Estado do Amazonas. Manaus, AM, Brasil

4. Médico Assistente da Unidade de Terapia Intensiva da Disciplina de Clínica Médica da Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil

5. Professor Adjunto da Divisão de Cardiologia da Duke University. Durham, EUA; Professor Afiliado da Disciplina de Clínica Médica da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). São Paulo, SP, Brasil

6. Professor Titular da Disciplina de Clínica Médica da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). São Paulo, SP, Brasil

Apresentado em 26 de janeiro de 2012

Aceito para publicação em 19 de julho de 2012

Endereço para correspondência:

Dr. Bruno Rocha Wanderley

Rua Visconde de Laguna, nº 75/301 – Bairro Flores

69058-750 Manaus, AM.

E-mail: bwanderley@hotmail.com

E-mail: talllo@ig.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 33 anos, pardo, casado, comerciante, procedente de Manaus-AM. Há cerca de 1 mês antes da internação iniciou com ascite, astenia, cefaleia, febre vespertina, sudorese noturna e perda ponderal de 10%. Negava história de tosse, dispneia ou qualquer outro sintoma respiratório. Apresentava história familiar positiva para TB (irmão). Etilista e tabagista de longa data, sendo o consumo médio de álcool por semana de aproximadamente 784 g por um período de 10 anos e carga tabágica de 40 maços/ano, respectivamente. Relatava ser usuário de drogas ilícitas, já tendo feito uso de tinner, cola, maconha e cocaína. Foi admitido no pronto-socorro (PS) prostrado, hipocorado (2+/4+), febril (38°C), taquicárdico. O exame do precórdio e dos campos pleuropulmonares estava normal. Ao exame físico do abdômen, apresentava dor suprapúbica de forte intensidade, tipo constrictiva, que irradiava para epigástrio e hipocôndrio direito, além de irritação peritoneal (Blumberg positivo) e ascite com piparote positivo. Diante dessas informações clínicas, o paciente foi submetido à laparotomia exploradora com hipótese diagnóstica de abdômen agudo inflamatório a esclarecer. Durante a cirurgia, foram encontradas lesões nodulares em região de apêndice epiloide de cólon ascendente, transverso, epiplon, bem como tumoração em ângulo direito do cólon, sendo biopsiadas. O estudo histopatológico revelou, em todos os fragmentos examinados, formações granulomatosas constituídas por células epitelióides, linfócitos, histiócitos e células gigantes do tipo Langhans à par de necrose caseosa (Figuras 1 e 2), além de bacilos álcool-ácidos resistentes-BAAR (Figura 3), compatíveis com o diagnóstico de TB peritoneal. Após confirmação histopatológica de TB peritoneal, o tratamento foi iniciado com esquema padrão (rifampicina, isoniazida, etambutol e pirazinamida) previsto para 6 meses.

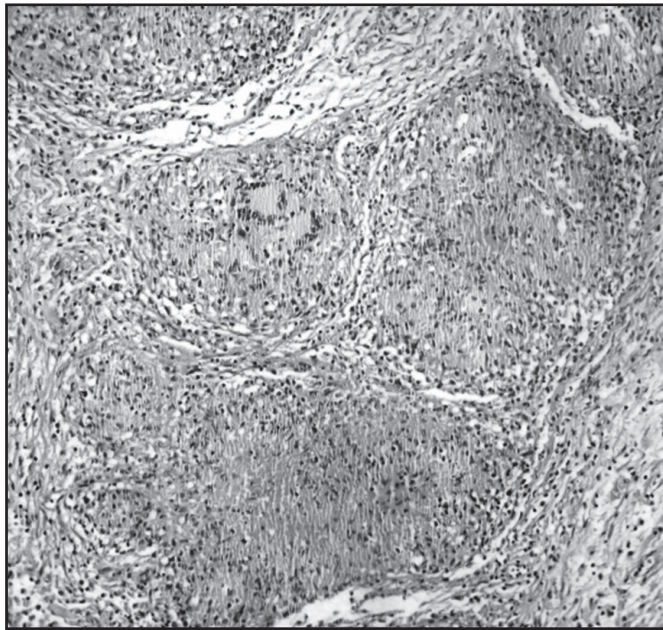


Figura 1 – Formações granulomatosas, células gigantes do tipo Langhans e necrose caseosa à histopatologia de fragmento peritoneal. Objetiva de 40x

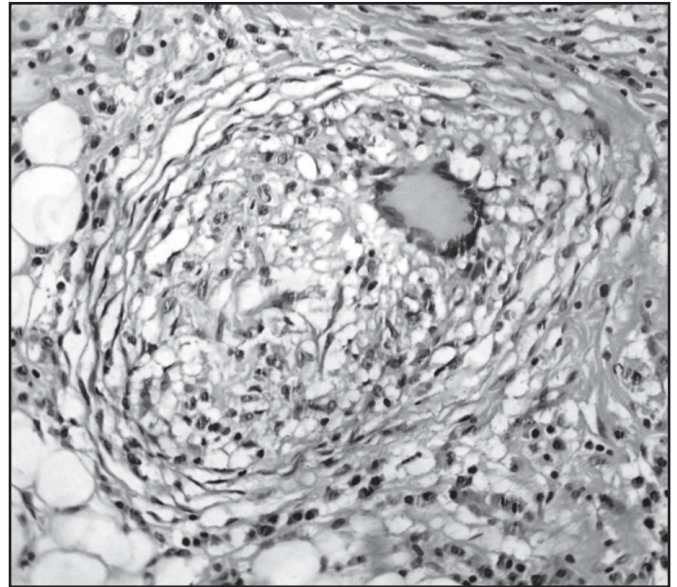


Figura 2 – Célula gigante do tipo Langhans envolta por granuloma. Objetiva de 100x

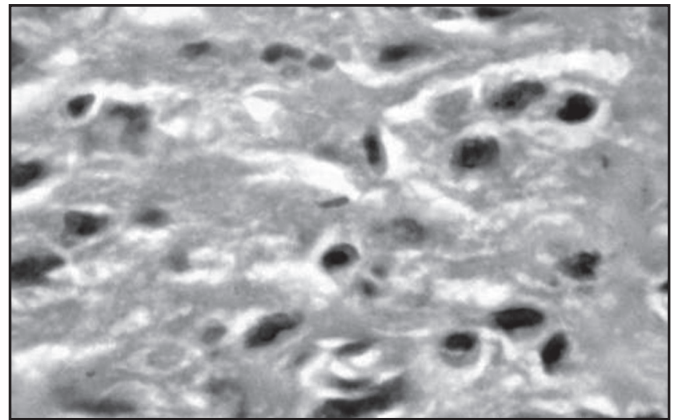


Figura 3 – BAAR à histopatologia de fragmento peritoneal. Objetiva de 400x.

Como investigação adicional, foram solicitadas também pesquisa de BAAR no escarro, sorologias para vírus da imunodeficiência humana (HIV) 1 e 2 e hepatites B e C, todas negativas. Após o início do tratamento, o paciente evoluiu com regressão de todos os sintomas, tendo alta hospitalar e continuando o tratamento em regime ambulatorial.

DISCUSSÃO

O peritônio é um local incomum de tuberculose extrapulmonar causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*⁶. A TB peritoneal se desenvolve mais comumente a partir da reativação de focos latentes no peritônio, e mais raramente por disseminação transmurais ou contiguidade com a cavidade peritoneal. A apresentação clínica pode ser aguda ou crônica intermitente, sendo os sinais e sintomas inespecíficos como dor abdominal, distensão, febre, anorexia, perda de peso, fraqueza, sudorese e hábitos in-

testinais alterados, sendo o principal achado a ascite¹⁰⁻¹². Logo, cerca de 70% dos pacientes evoluem com sintomas cerca de quatro meses antes de o diagnóstico ser estabelecido. Isto ocorre devido, em parte, ao início insidioso da doença e a demora na suspeita diagnóstica^{13,14}. Pode ser dividida em três tipos: (1) “úmida”, com ascite livre ou loculada; (2) “seca”, com nódulos caseosos e fibrose peritoneal; e (3) fibrótica, com agrupamento de alças, massas omentais e aderências^{15,16}. O tipo “úmida” é a forma clínica mais frequente da doença, em que a ascite se desenvolve secundária à “exsudação” de líquido proteináceo dos tubérculos no peritônio, semelhante ao mecanismo que leva à ascite em pacientes com carcinomatose peritoneal. Mais de 90% dos pacientes com TB peritoneal têm ascite no momento da apresentação, enquanto o restante, em fase mais avançada apresenta o tipo “seca” e/ou fibrótica¹⁷⁻¹⁹. O diagnóstico deve ser investigado em todos os pacientes com ascite linfocítica inexplicável com um gradiente soro-ascite de albumina < 1,1 g/dL. O padrão-ouro é o crescimento da cultura de *Mycobacterium* em líquido ascítico ou uma biópsia peritoneal¹⁶. Por isso, havendo disponibilidade no serviço, a laparoscopia com biópsia dirigida tem se mostrado o melhor meio para um rápido e específico diagnóstico^{10,20}. Normalmente, o peritônio visceral e parietal é repleto de múltiplos nódulos esbranquiçados ou tubérculos. Outros achados incluem linfonodomegalia, aderências em “corda de violino” e espessamento omental^{19,21,22}. A biópsia pode revelar granulomas caseosos em 100% dos pacientes e é positiva para bacilos álcool-ácidos resistentes em até 74%^{7,18}. O tratamento da TB peritoneal segue os mesmos princípios de seleção e regimes utilizados no tratamento da tuberculose pulmonar. A febre geralmente se resolve dentro de uma semana após iniciar o tratamento antituberculoso. Mais de 90% dos pacientes tiveram melhora da ascite abdominal dentro de algumas semanas⁶. No caso relatado, o paciente apresentou quadro clínico compatível com a doença descrita. No que diz respeito à história epidemiológica, era de área endêmica e contactante de tuberculose. Possuía o etilismo como comorbidade social importante, uma vez já demonstrada por Mehta e col.⁶ que 62% dos casos de tuberculose peritoneal ocorreram em doentes com hepatopatia alcoólica. Evoluiu com abdômen agudo inflamatório na admissão do PS, decidindo-se pela laparotomia exploradora como terapêutica inicial. O achado cirúrgico foi compatível com doença granulomatosa crônica do peritônio, sugestivo de peritonite tuberculosa do tipo “úmida”, que foi confirmada pelos achados histopatológicos.

CONCLUSÃO

A TB é um problema de saúde mundial, onde as formas gastrintestinal e peritoneal permanecem comuns em áreas empobrecidas. No Brasil, o Estado do Amazonas se destaca como principal área de risco^{2,3,10,23}. Concluiu-se que a TB peritoneal é de difícil diagnóstico e deve ser sempre lembrada como um diagnóstico diferencial a ser pensado em paciente jovem, imunocompetente, com quadro arrastado de ascite inexplicável, dor abdominal e sintomatologia inespecífica, e que casos não diagnosticados e tratados precocemente podem evoluir com abdômen agudo inflamatório.

REFERÊNCIAS

- López Rodríguez R, Campos Franco J, Lado Lado FL, et al. Tuberculous peritonitis: a Third World's disease? *An Med Interna*. 2004;21(7):331-3.
- Brasil. Ministério da Saúde. Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço. 5ª ed. Rio de Janeiro: Fundação Nacional de Saúde; 2002.
- Ruffino Netto A. Programa de Controle da Tuberculose no Brasil: Situação Atual e Novas Perspectivas. Departamento de Medicina Social/Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Informe Epidemiológico do SUS. 2001;10(3):129-38.
- Demir K, Okten A, Kaymakoglu S, et al. Tuberculous peritonitis--reports of 26 cases, detailing diagnostic and therapeutic problems. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13(5):581-5.
- Sochocky S. Tuberculous peritonitis. A review of 100 cases. *Am Rev Respir Dis*. 1967;95(3):398-401.
- Mehta JB, Dutt A, Harvill L, et al. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis. A comparative analysis with pre-AIDS era. *Chest*. 1991;99(5):1134-8.
- Chow KM, Chow VC, Hung LC, et al. Tuberculous peritonitis-associated mortality is high among patients waiting for the results of mycobacterial cultures of ascitic fluid samples. *Clin Infect Dis*. 2002;35(4):409-13.
- Haas DW, Des Prez RM. Tuberculosis and acquired immunodeficiency syndrome: a historical perspective on recent developments. *Am J Med*. 1994;96(5):439-50.
- Fonseca LG, Campos FPF, Felipe-Silva A. Tuberculose peritoneal: experiência em um hospital geral. *Autopsy Case Rep [Internet]*. 2011;1(2):3-9.
- Marshall JB. Tuberculosis of the gastrointestinal tract and peritoneum. *Am J Gastroenterol*. 1993;88(7):989-99.
- Chávez-Tapia NC, Lizardi-Cervera J. Tuberculosis. *Med Sur*. 2002;9:178-87.
- Huamán-López N. Tuberculosis intestinal y peritoneal. *Rev Soc Peru Med Intern*. 2002;15(1):15-25.
- Lisehora GB, Peters CC, Lee YT, et al. Tuberculous peritonitis--do not miss it. *Dis Colon Rectum*. 1996;39(4):394-9.
- Gitt S, Haddad F, Levenson S. Tuberculous peritonitis: an overlooked diagnosis. *Hosp Pract*. 1992;27(1):224-8.
- Mimica M. The usefulness and limitations of laparoscopy in the diagnosis of tuberculous peritonitis. *Endoscopy*. 1992;24(6):588-91.
- Sanai FM, Bzeizi KI. Systemic review: tuberculous peritonitis--presenting features, diagnostic strategies and treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(8):685-700.
- Kaya M, Kaplan MA, Isikdogan A, et al. Differentiation of tuberculous peritonitis from peritonitis carcinomatosa without surgical intervention. *Saudi J Gastroenterol*. 2011;17(5):312-7.
- Manohar A, Simjee AE, Haffjee AA, et al. Symptoms and investigative findings in 145 patients with tuberculous peritonitis diagnosed by peritoneoscopy and biopsy over a five year period. *Gut*. 1990;31(10):1130-2.
- Bhargava DK, Chopra P, Nijhawan S, et al. Peritoneal tuberculosis: laparoscopic patterns and its diagnostic accuracy. *Am J Gastroenterol*. 1992;87(1):109-12.
- Kapoor VK. Abdominal tuberculosis. *Postgrad Med J*. 1998;74(874):459-67.
- Uzunkoy A, Harma M, Harma M. Diagnosis of abdominal tuberculosis: experience from 11 cases and review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2004;10(24):3647-9.
- Hossain J, al-Aska AK, al Mofleh I. Laparoscopy in tuberculous peritonitis. *J R Soc Med*. 1992;85(2):89-91.
- Horvath KD, Whelan RL. Intestinal tuberculosis: return of an old disease. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(5):692-6.

Echocardiographic diagnosis of acute aortic dissection in the emergency room. Case report*

Diagnóstico ecocardiográfico da dissecação aórtica aguda na sala de emergência. Relato de caso

Mauro de Deus Passos¹, Luciano Moreira Alves², Gustavo Carvalho³

*Received from *Clinicare Multiclínica. Formosa, GO.*

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The transthoracic echocardiography in the emergency room, by ultra-portable equipment has been increasingly useful for the diagnosis of acute dissection of ascending aorta, reason for the present report, the objective of which was to elucidate this emergency, using that important propedeutic method.

CASE REPORT: A previously healthy, 49 year-old patient admitted to the Emergency Unit with typical chest pain (without triggers) whose diagnosis of acute aortic dissection was performed with the aid of transthoracic echocardiography.

CONCLUSION: Considering that 65% of intimal tears occur in the ascending aorta, transthoracic echocardiography is a fast and effective tool in a medical emergency. The method has a sensitivity of 59%–85% and specificity of 63%–96% for the diagnosis of aortic dissection. It is noteworthy that, even though infrequent in experienced hands, negative findings at transthoracic echocardiography do not rule out the diagnosis of this disease.

Keywords: Acute aortic dissection, Chest pain, Transthoracic echocardiography.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A ecocardiografia transtorácica na sala de emergência, por meio de equipamentos ultraportáteis, tem sido cada vez útil no diagnóstico da dissecação aguda da aorta ascendente, o que justifica o presente relato, cujo objetivo foi elucidar o quadro emergencial com o auxílio desta importante ferramenta propedêutica.

RELATO DO CASO: Paciente de 49 anos, previamente saudável, admitido na Unidade de Emergência com quadro de dor torácica típica (sem fatores desencadeantes) cujo diagnóstico de dissecação aórtica aguda foi realizado com o auxílio do ecocardiograma transtorácico.

CONCLUSÃO: Considerando-se que 65% das lacerações intímais ocorrem na aorta ascendente, o ecocardiograma transtorácico é uma ferramenta rápida e eficaz em uma situação de emergência médica. O método apresenta sensibilidade de 59 a 85% e especificidade de 63% a 96% para o diagnóstico de dissecação aórtica. Ressalta-se que, mesmo infrequentes em mãos experientes, achados negativos ao ecocardiograma transtorácico não descartam o diagnóstico desta comorbidade.

Descritores: Dissecação aórtica aguda, Dor torácica, Ecocardiograma transtorácico.

INTRODUCTION

Acute aortic dissection is characterized by rapid separation of the medial layer, with infiltration of blood into this new space created between the intima and adventitia, creating a false lumen, with hematoma formation¹. It is a rare condition, affecting 2.5 to 3.5 / 100,000 individuals², with clear predominance in males (5:1)². However, it has a high mortality rate – 75% in the first 48h and 90% in the first week³. It is most common in the elderly, typically occurring between individuals of the age group between 60 and 70 years⁴. Hypertension is the most common predisposing factor, found in 78% of cases⁵. Its diagnosis is mainly based on clinical history (excruciating pain radiating to the back, interscapular region) and physical examination (asymmetry of pulses, and the aortic diastolic murmur) and its main differential diagnosis is acute coronary syndromes. Many patients may have, together, an acute coronary event. Coronary ischemia associated with aortic dissection is relatively rare, but when present, may have a fatal outcome for the patient. The diagnosis of acute corona-

1. Specialist in Internal Medicine by SBCM; Qualification in Emergency Medicine by SBCM. Specialist in Cardiology by SBC. Attending Physician at “Tribunal Regional do Trabalho da 10ª Região”, Brasília-DF. Attending Physician (Cardiology, echocardiography and vascular ultrasound) at “Clinicare Multiclínica”. Formosa, GO, Brazil

2. Specialist in Radiology and Diagnostic Imaging (CBR/AMB). Radiology Department at “Hospital São Francisco de Assis”, Goiânia, GO, Brasil. Emergency Service at “(HUAPA) Hospital de Urgências de Aparecida de Goiânia”, Aparecida de Goiânia, GO, Brazil

3. Specialist in Cardiology by SBC. Qualification in Hemodynamics and Interventional Cardiology. Master of Health Sciences by Universidade Federal de Goiás (UFG). Attending Physician (Cardiologist / Hemodynamicist) at “Hospital Universitário da UFG”. Goiânia, GO, Brazil

Presented in January, 12, 2012

Accepted in July, 31, 2012

Adress from correspondence:
Mauro de Deus Passos, M.D.
Clinicare Multiclínica
Avenida Lagoa Feia, 12 - Centro
73801-320 Formosa, GO.
E-mail: mauropassos@cardiol.br

ry syndrome instead of aortic dissection can lead to inappropriate administration of thrombolytic agents, anticoagulants or glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, resulting in catastrophic consequences⁶. Spittell et al (1993) studied 236 cases of aortic dissection and observed that the dissection affects the right coronary artery more frequently than the left⁵.

CASE REPORT

A 49-year patient attended at the Emergency Department complaining of chest pain that began abruptly, radiating to the back, without precipitating factors, associated with pale skin and profuse sweating. He had no history of smoking, alcoholism and obesity and was a regular physical activity practitioner. No family history of heart disease. On physical examination, he was hypotensive (blood pressure 70/40 mmHg), with signs of peripheral hypoperfusion and a grade I/VI diastolic murmur in the aortic

area. The pulses were thready and symmetrical. Electrocardiogram and markers of myocardial necrosis series were performed, all normal. The TTE (Figure 1) at the bedside with portable equipment (GE Vivid “E” - General Electric) with all the technical difficulties, showed dissection of the ascending aorta (intimal flapping), associated with aortic insufficiency.

Computed angiotomography (Angio-CT) of the chest (Figure 2) revealed the dissection *flap* arising from the ascending thoracic aorta (Stanford type A) and extending into its descending segment. The patient was immediately sent to Cardiac Surgery, which proved the Stanford type A dissection associated to major aortic regurgitation, in which the treatment was made by the replacement of the native valve by mechanical prosthesis. The reconstruction of the aortic root with organic graft was also carried out. Postoperatively, the patient evolved with clinical stabilization. Histopathological examination of the aortic valve showed myxoid degeneration.

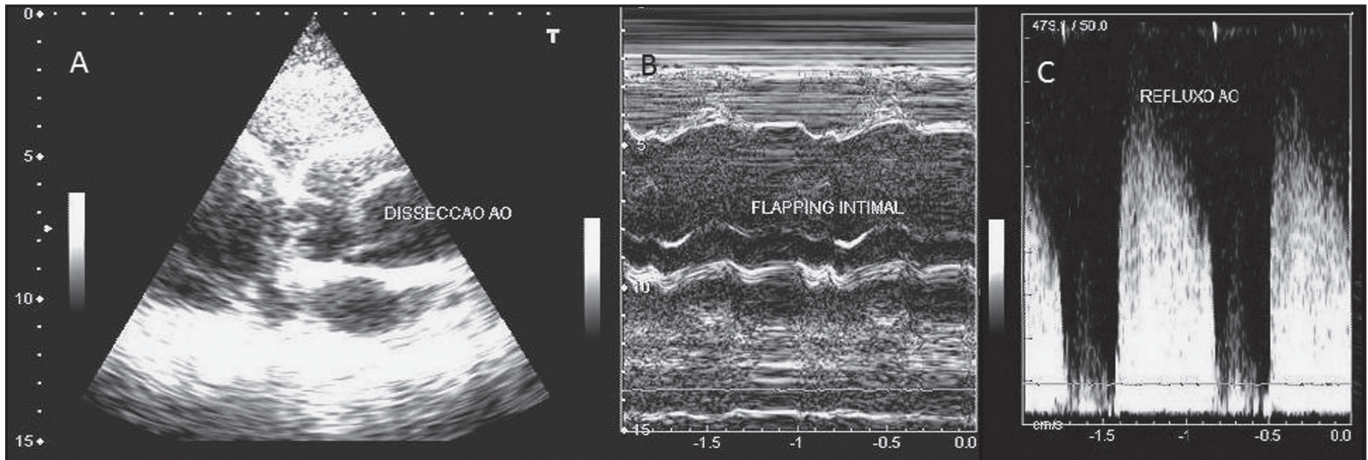


Figure 1 – Transthoracic echocardiography.

A) Longitudinal parasternal view: aortic dissection with destruction of the valve apparatus, B) Mode “M” of the aortic valve: intimal flapping, C) Spectral Doppler of the left ventricle outflow tract: aortic reflux.

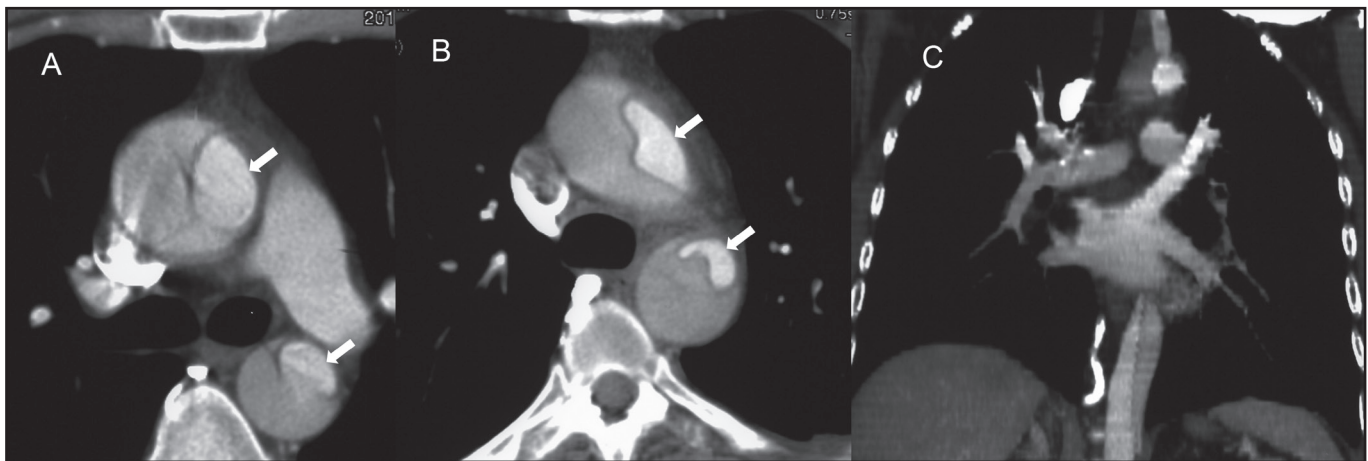


Figure 2 – Thoracic Angio-CT.

A) axial image through the thorax demonstrating that the intimal *flap* arises from ascending aorta, proximal to the left subclavian artery (Stanford type A dissection), resulting in two lumina: a false lumen and a true lumen – the latter identified by the white arrows. B) axial image showing the dissection flap in the aortic arch. C) Coronal reformatted images show intimal flap involvement of the descending thoracic aorta.

DISCUSSION

The two commonest classification systems include the DeBakey and Stanford classifications. The Stanford classification divides aortic dissections into type A and type B. In type A the dissection affects the ascending aorta, and eventually progresses to the distal aorta. The type B dissection begins at the level of the descending aorta, after the emergence of the left subclavian artery⁷. The DeBakey classification distinguishes types I, II and III. Type I involves both the ascending and the descending aorta; the type II affects only the ascending aorta (including the aortic arch) and type III spares the ascending aorta and aortic arch.

Computed tomography (CT) scan of the chest has been the gold standard method for diagnosis and monitoring of patients with aortic disease⁸, including helical CT and multisection CT, due to the shorter acquisition time, wide availability, and high diagnostic accuracy⁹. Magnetic resonance has high accuracy, sensitivity and specificity equal to or superior to CT. Angiography of the aorta is an examination into disuse and was the most important until the advent of noninvasive tests⁸. Transthoracic echocardiography (TTE) is a noninvasive examination that can detect the increase in diameter of the aorta (which can be adjusted for age and body mass) and association with diseases that can infer the possible presence of aortic aneurysmal disease, such as valve bicuspid aortic valve⁸ and may help detect an ascending aortic dissection flap⁹. The TTE has a reported sensitivity of 59%-85% and a specificity of 63%-96% for the diagnosis of aortic dissection¹⁰. The advent of portable echocardiography and ultraportable equipments have become practical, useful and promising tools in the hands of cardiologists and of attending physicians at emergency, radiology and intensive care units. Immersion courses, such as ECOTIN (Course of Ultrasound in Critical Care) sanctioned by the Association of Intensive Medicine (AMIB), offer an almost entirely devoted to the use of echocardiography in intensive care units (ICU) program.

The treatment of aortic dissection may be clinical (especially with the use of beta-blockers, in order to reduce the shear stress exerted by blood against the vessel wall), conventional surgery (remodeling of the valve and the aortic root, aortic valve replacement and tubular grafts) or percutaneous endovascular (use of stents). The use of TTE, especially considering the advent of ultraportable equipment in the emergency room as the initial diagnostic imaging technique was a somewhat atypical approach to the diagnosis of aortic dissection. This modality has greater sensitivity and specificity for the diagnosis of Stanford type A aortic dissection⁴. Turhan et al (2004)¹¹ and Bilku, Steadman and Jordan¹² reported the diagnosis of Stanford type B aortic dissection by TTE. Some important findings that highlight the importance of TTE in the diagnosis of aortic dissection is that 65% of intimal tears occur in the ascending aorta, 20% in descending aorta, 10% in the aortic arch and 5% in abdominal aorta¹⁰.

In summary, concerning the differential diagnosis of chest pain and considering the cost factor versus benefits, the realization of TTE is a fast and effective tool in a medical emergency. The goal during this screening test is not to depict echocardiographic details, but to diagnose conditions such as aortic dissection, pericardial effusion with or without cardiac tamponade, rupture of the left ventricle and other potentially fatal conditions. The lack of visualization of aortic dissection in the TTE does not rule out the diagnosis of aortic dissection. In acute coronary syndromes, the presence of akinetic or dyskinetic areas can be the first sign of myocardial infarction. However, the distinction between dyskinetic areas and normal areas (or its distinction with old events, as a previous myocardial infarction) is an attribute of a specialist in cardiology with great experience in echocardiography and would require a long learning curve by the emergency physician. The role of TTE in an emergency room would be equivalent to the ultrasound method applied in case of trauma, known as FAST (Focused Assessment with Sonography for Trauma), focused in diagnosing potentially fatal lesions.

REFERENCES

1. Mészáros I, Mórocz J, Szlávi J, et al. Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection. *Chest*. 2000;117(5):1271-8.
2. Khandheria BK, Tajik AJ, Taylor CL, et al. Aortic dissection: review of value and limitations of two-dimensional echocardiography in a six-year experience. *J Am Soc Echocardiogr*. 1989;2(1):17-24.
3. Khan IA, Nair CK. Clinical, diagnostic, and management perspectives of aortic dissection. *Chest*. 2002;122(1):311-28.
4. Brunson JM, Fine RL, Schussler JM. Acute ascending aortic dissection diagnosed with transthoracic echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(9):1086.e5-7.
5. Spittell PC, Spittell JA Jr, Joyce JW, et al. Clinical features and differential diagnosis of aortic dissection: experience with 236 cases (1980 through 1990). *Mayo Clin Proc*. 1993;68(7):642-51.
6. Lentini S, Perrotta S. Aortic dissection with concomitant acute myocardial infarction: From diagnosis to management. *J Emerg Trauma Shock*. 2011;4(2):273-8.
7. Daily PO, Trueblood HW, Stinson EB, et al. Management of acute aortic dissections. *Ann Thorac Surg*. 1970;10(3):237-47.
8. Almeida RMS, Saadi EK, Fonseca JHA, et al. Doenças da aorta. In: Paola AV, Barbosa MM, Guimarães JI, (editores). *Livro-texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia*. Editora Manole; 2012. p. 1320-38.
9. McMahon MA, Squirrell CA. Multidetector CT of aortic dissection: a pictorial review. *Radiographics*. 2010;30(2):445-60.
10. Isselbacher EM. Doenças da aorta. In: Libby P, et al (editores). *Tratado de Medicina Cardiovascular*. Elsevier; 2010. p. 1457-89.
11. Turhan H, Topaloglu S, Cagli K, et al. Traumatic type B aortic dissection causing near total occlusion of aortic lumen and diagnosed by transthoracic echocardiography: A case report. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17(1):80-2.
12. Bilku RS, Steadman CD, Jordan PJ. Acute DeBakey Type III (or Stanford Type B) aortic dissection diagnosed by transthoracic echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(9):1080.

As diversas apresentações da sífilis secundária. Relato de casos*

The diverse presentation of secondary syphilis. Case reports

Felipe Ladeira de Oliveira¹, Luisa Kelmer Cortês de Barros Silveira², José Augusto da Costa Nery³

*Recebido do Setor de Dermatologia Sanitária do Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay da Santa Casa da Misericórdia Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Na última metade do século XX, o advento da penicilina e a maior atenção às iniciativas que visam prevenção das doenças sexualmente transmissíveis representaram um grande avanço no combate à sífilis. No entanto, a sua prevalência no Brasil ainda é elevada e constitui um importante problema de saúde pública. O objetivo deste estudo foi relatar a apresentação da variedade das manifestações clínicas da sífilis secundária, incluindo formas incomuns e reflexos de sua associação com o vírus da imunodeficiência humana (HIV).

RELATO DOS CASOS: São apresentados e discutidos quatro casos de lues secundária tratados com penicilina benzatina, sendo cada um com clínica peculiar: lesões palmo-plantares em conjunto com pápulas disseminadas pelo corpo, sífilides elegantes, sífilis maligna precoce e alopecia. Sintomatologia sistêmica também é discutida quando presente, assim como a relação entre a coinfeção com o HIV e provas laboratoriais.

CONCLUSÃO: Observou-se neste estudo a capacidade de polimorfismo das lesões dermatológicas da sífilis secundária reforçando a expressão que a doença recebe de “o grande imitador” e destaca a necessidade de refamiliarização para com as diversas formas clínicas do secundarismo das lues.

Descritores: Lues, Sífilis secundária, Síndrome da imunodeficiência adquirida.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: In the last half of 20th century, the advent of penicillin and more attention to initiatives aimed at prevention of sexually transmitted diseases represent a major breakthrough in the fight against syphilis. However, the prevalence of syphilis in Brazil is still high and so it is an important public health problem. The main purpose of these reports is the presentation of the variety of clinical manifestations of secondary syphilis, including unusual presentations and aspects of its association with human immunodeficiency virus (HIV).

CASE REPORTS: Presented and discussed four cases of secondary syphilis treated with penicillin G benzathine, each with the following presentations: palmoplantar papules and disseminated lesions, syphilids elegant, early malignant syphilis and alopecia. Systemic symptoms when present are also discussed, as well as the relationship between co-infection with HIV and laboratory tests.

CONCLUSION: The study reflects the polymorphism of the skin lesions of secondary syphilis enhancing the expression that the disease was “the great imitator” and highlights the need to re-familiarization with the various forms of secondary syphilis.

Keywords: Acquired insufficiency syndrome, Lues, Secondary syphilis.

INTRODUÇÃO

É o *Treponema pallidum* uma bactéria patogênica em forma de espiral exclusiva dos seres humanos, não possui membrana celular, sendo protegida apenas por um envelope externo. A incomum estrutura da espiroqueta em questão, provavelmente, facilita sua rápida disseminação através das diversas estruturas do corpo em poucas horas de infecção local¹, causando a sífilis ou lues. Trata-se de uma infecção cosmopolita, podendo ser transmitida principalmente através de pequenas abrasões decorrentes de relações sexuais e de forma vertical pela placenta da mãe para o feto.

Importante mencionar o amplo espectro de manifestações da treponemose em estudo, sendo dividida em fases de acordo com o seu estágio clínico. Desta forma, observam-se períodos de atividade com caracteres distintos de cunho clínico e imunopatológico representados pela sífilis primária, secundária e terciária; além dos períodos de latência da infecção. Ao longo do tempo, tais manifestações clínicas da sífilis se tornaram mais brandas devido ao declínio da virulência do *T. pallidum* a partir do fim do século XIX e à difusão da antibioticoterapia direcionada ao combate do micro-organismo². Todavia, em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), a apresentação da lues pode constituir quadros atípicos e de notável exuberância³.

1. Graduando de Medicina (12º Período) da Universidade Gama Filho; Estagiário do Setor de Dermatologia Sanitária do Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay (IDPRDA). Rio de Janeiro, RJ, Brasil

2. Médica Estagiária do Setor de Dermatologia Sanitária do Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay (IDPRDA). Rio de Janeiro, RJ, Brasil

3. Chefe do Setor de Dermatologia Sanitária do Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay (IDPRDA). Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Apresentado em 02 de abril de 2012

Aceito para publicação em 05 de julho de 2012

Conflito de interesses: Nenhum – Fontes de fomento: Nenhuma

Endereço para correspondência:

Felipe Ladeira de Oliveira

Rua Conselheiro Autran, 35/805 – Vila Isabel

20551-060 Rio de Janeiro, RJ.

Fone: (21) 2567-0369

Email: oliveiraflmed@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

A sífilis secundária ocorre geralmente 4 a 10 semanas após o aparecimento do cancro primário devido à sua disseminação hematogênica e linfática. Contudo, Stokes, Beerman e Ingraham⁴ relataram em época de grande prevalência da sífilis que 42% das mulheres e 18% dos homens com sífilis secundária não referiam história de lesão primária. Recentemente, foi proposto que a incapacidade de conter a espiroqueta presente na lesão da fase primária, possibilitando desta forma a disseminação hematogênica, pode ser parcialmente explicada pela adesina da bactéria que se liga ao fibrinogênio impedindo o mecanismo de coagulação; permitindo que o *T. pallidum* escape em direção à circulação⁵. Sua apresentação típica são erupções variadas em pele e mucosas, além de inúmeros sintomas sistêmicos.

O objetivo deste estudo foi rever o amplo espectro clínico do secundarismo da sífilis através de 4 casos, assim como a sua relação com o HIV, enfatizando certas apresentações pouco usuais desta infecção bacteriana também conhecida como “o grande imitador”, já que possui a capacidade de mimetizar outras afecções dermatológicas, resultando em possível atraso diagnóstico e graves danos ao paciente.

RELATO DOS CASOS

Caso 1: Paciente do sexo masculino, 32 anos, pardo, previamente hígido, apresentava lesões eritemato-papulosas distribuídas difusamente pelo tegumento, ligeiramente pruriginosas e indolores, associadas a lesões em colarete na região palmar de ambas as mãos há cerca de 40 dias (Figura 1). Relata também a existência dos seguintes sintomas associados: febre aferida de 38,2° C, astenia e indisposição. Durante a anamnese o paciente afirma ter múltiplas parceiras e relações sexuais sem uso de preservativos com frequência. Ao exame ainda foi identificada linfadenopatia cervical. Nega lesão em pênis durante a anamnese ou administração de fármacos nos últimos meses.

Exames laboratoriais revelam VDRL 1:64 e sorologia anti-HIV negativo, sem demais alterações significativas. Diante da demonstração clínico-laboratorial da fase secundária da lues, adotou-se tratamento com o uso de penicilina benzatina 2.400.000 UI, por



Figura 1 – Lesões em colarete na região palmar, importante indicativo de sífilis secundária.

via muscular a cada sete dias durante duas semanas. As lesões da pele desapareceram após 3 semanas, deixando áreas de pigmentação no local de antigas lesões. **Caso 2:** Paciente do sexo feminino, 27 anos, previamente hígida, apresentava lesões de configuração anular na região perioral (Figura 2), indolores e ausência de prurido. Não apresentava outras lesões cutâneas, no entanto referia cefaleia de intensidade pulsátil, fadiga, mialgia e febre aferida de 38,9° C nas últimas duas semanas. Relata relações sexuais sem preservativo há cerca de seis meses com parceiro fixo.

Exames laboratoriais revelam sorologia anti-HIV positiva e VDRL negativo. Diante da suspeita de sífilis, solicitou-se novamente VDRL, desta vez com valor de 1:128. Paciente tratada com penicilina benzatina 2.400.000 UI, por via muscular a cada sete dias durante duas semanas, havendo resolução das lesões periorais. Encaminhada para início da terapia antirretroviral (TARV). **Caso 3:** Paciente do sexo masculino, 23 anos, homossexual, apresenta lesões nodulares rupiíodes bem delimitadas no tórax, antebraços e dorso, algumas ulceradas e recobertas por escara de cor enegrecida (Figura 3). Não foram observadas outras lesões cutâneas, no entanto o paciente apresentava esplenomega-



Figura 2 – Lesões anulares periorais, a chamada sífilide elegante.



Figura 3 – Lesões de aspecto ostráceo ou rupiíode em tórax, com estratificação das crostas, a sífilis maligna precoce.

lia ao exame físico. Refere sorologia anti-HIV positiva realizada há nove meses ainda sem tratamento, devido aos seguintes sintomas que permanecem até a atual consulta: febre periódica, perda de peso, mialgias e artralgias de intensidade variável.

Exames laboratoriais confirmam a positividade da sorologia anti-HIV e VDRL com valor de 1:128. Desta forma, proposto o diagnóstico de sífilis maligna precoce e iniciado o tratamento com penicilina benzatina 2.400.000 UI, por via muscular a cada sete dias durante duas semanas, apresentando boa resposta ao tratamento com resolução das lesões progressivamente em quatro semanas. Encaminhado para início da TARV. **Caso 4:** Paciente do sexo masculino, 25 anos, relata história de perda capilar progressiva na região occipital do couro cabeludo. O paciente relata relações homossexuais e múltiplos parceiros meses antes da consulta. Ao exame apresenta pequenas regiões de alopecia não cicatricial difusa no couro cabeludo (Figura 4). Não se observou outras lesões cutâneas, porém identificou-se adenomegalia inguinal bilateral. No entanto, relata lesões palmares que desapareceram espontaneamente há cerca de 4 meses, tendo procurado atendimento médico não recebendo diagnóstico e tratamento necessário na época.

Exames laboratoriais revelam VDRL 1:64 e sorologia anti-HIV negativa. Diante da forte suspeita de sífilis secundária, adotou-se tratamento com o uso de penicilina benzatina 2.400.000 UI, por via muscular a cada sete dias durante duas semanas, sendo que durante o seguimento observou-se crescimento capilar aproximadamente 3 meses após o término do tratamento.

DISCUSSÃO

As doenças sexualmente transmissíveis (DST) representam a quinta causa mais comum de consultas médicas no Brasil, sendo que dentre todas as DST causadas por bactérias, sífilis é a mais prevalente no país⁶. De acordo com a Organização Mundial de Saúde ocorrem cerca de 900.000 novos casos de lues no Brasil a cada ano⁶, desta forma a doença constitui um significativo problema de saúde pública no país.

No que diz respeito à sífilis secundária, a erupção cutânea é a

queixa principal em mais de 70% dos pacientes, ao passo que é encontrada ao exame físico em mais de 90% dos casos⁷. Com frequência, a erupção apresenta-se de forma generalizada e simétrica consistindo em inúmeras e pequenas pápulas ou máculas eritematosas em face, tronco, palmas e plantas. Importante mencionar que tais pápulas podem adquirir aspecto ligeiramente escamoso, principalmente em palmas e plantas, apresentando um colarete em sua periferia, o chamado colarete de Biett. Tais lesões difusas pelo tegumento e notadas especialmente em palmas e plantas foram identificadas facilmente no caso 1, assim como a linfonodopatia não supurativa, a qual pode se desenvolver de maneira imperceptível em inúmeros linfonodos (cervical, axilar, retroauricular, submandibular, suboccipital e inguinal) até mesmo antes das manifestações cutâneas⁸. O estabelecimento do diagnóstico diferencial de tais linfonodopatias é de suma importância e inclui: infecção por micobactérias, doenças autoimunes, desordens linfoproliferativas e reação a fármacos, como, por exemplo, fenitoína⁹. Sintomas constitucionais também devem ser observados e tendem a ser brandos podendo ocorrer mal estar, dor de cabeça, febre baixa, anorexia e perda de peso¹⁰.

Na face, as lesões que remetem à sífilis tendem a agrupar-se ao redor do nariz e boca, simulando dermatite seborréica, sendo que em pacientes afrodescendentes as lesões faciais apresentam configuração anular e circinada (sífilides elegantes)¹¹, de acordo com o observado no caso 2. O VDRL negativo inicialmente é explicado pelo fato de que a resposta sorológica à infecção pelo *Treponema pallidum* em pacientes HIV positivos parece não ser bem definida demonstrando a possibilidade de resultados falso-negativos e falso-positivos de VDRL, já que foi demonstrado reduzida resposta proliferativa a antígenos e mitógenos nestes pacientes¹² e comprometimento da resposta aos antígenos polissacarídeos e protéicos foi relatada¹³. Tal discordância clínico-laboratorial também pode ser explicada pelo fenômeno prozona, em que ocorre excesso de anticorpos no soro inativando a aglutinação e apresentando uma amostra não reativa para a prova não treponêmica¹⁴, sendo que nos estágios iniciais da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) a função anômala das células B pode levar à uma superpopulação de anticorpos em resposta ao antígeno¹⁵.

Observa-se no caso 3 uma forma peculiar e rara da lues secundária: a sífilis maligna precoce, a qual ocorre em apenas 0,64% dentre todos os casos de sífilis¹⁶. Descrita inicialmente por Bazin (1859) e Dubuk (1864), representa uma variante da sífilis secundária que caracteriza-se pela rápida progressão e pelo desenvolvimento de lesões polimórficas, geralmente ulceradas ou com crostas sobrepostas de aspecto rupiíde¹⁷. O envolvimento da face nesta forma de lues é comum e os pacientes tendem a não apresentar o envolvimento palmo-plantar frequente no secundarismo¹⁷, este acometimento facial não foi vislumbrado neste paciente, no entanto o polimorfismo característico das lesões e a presença de crostas sobrepostas foram essenciais ao diagnóstico clínico. Importante ressaltar que a esplenomegalia observada pode estar presente em até 36% dos pacientes com manifestações floridas de lues secundária⁴.

Um das manifestações da lues secundária tende a ser esquecida ocorrendo inúmeras vezes atraso no diagnóstico da doença: a perda aguda de cabelos. Desta forma, é importante ter em mente a possibilidade de alopecia sífilítica em pacientes com perda de

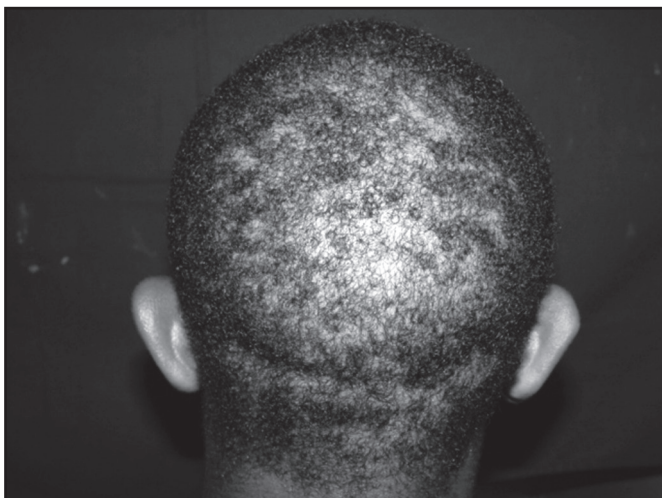


Figura 4 – Rarefação capilar demonstrando o padrão alopecial da sífilis secundária.

cabelo aguda, seja esta irregular ou difusa. Quando tal alopecia encontra-se associada ao eritema cutâneo típico da sífilis ou à linfadenopatia o diagnóstico pode ser prontamente sugerido e confirmado pelo teste sorológico positivo, dispensando a biópsia¹⁸. Existem dois tipos de alopecia causadas pelo *T. Pallidum*, descritas por McCarthy em 1940, a “alopecia sintomática” associada à outras lesões do secundarismo e a “alopecia sifilítica essencial”, a qual não apresenta manifestações cutâneas ou mucosas da doença no quadro clínico¹⁹, sendo esta última observada no caso 4 no momento da consulta. Segundo a literatura, a frequência da alopecia sifilítica é variável (5% a 48%), sendo incomum a perda capilar a única ou preponderante manifestação^{18,20}. Clinicamente manifesta-se com perda capilar difusa ou irregular em aspecto “moth-eaten”, sendo esta última a mais frequente²¹. Para melhor compreensão desta forma da lues, vital mencionar que não ocorre na sífilis primária, exceto quando em associação com um cancro primário localizado no próprio couro cabeludo²¹.

CONCLUSÃO

Esta sequência de casos ilustra o polimorfismo das diversas apresentações da sífilis secundária, sendo imperativo que os clínicos estejam refamiliarizados às distintas manifestações da doença devido à sua grande prevalência no Brasil, já que os modos de apresentação variam de forma notável com influência da condição imunológica do paciente.

REFERÊNCIAS

1. Radolf JD, Lukehart SA. Immunology of syphilis. In: Radolf JD, Lukehart SA, (editors). Pathogenic treponema: molecular and cellular biology. Norfolk, UK: Caister Academic Press; 2006. p. 285-322.
2. Baughn RE, Musher DM. Secondary syphilitic lesions. Clin Microbiol Rev. 2005;18(1):205-16.
3. Kinghorn GR. Syphilis. In: Cohen J, Powderly WG, (editors). Infectious diseases. 2nd ed. London: Mosby; 2004. p. 807-16.
4. Stokes JH, Beerman H, Ingraham NR. Modern clinical syphilology. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1944: p. 523, 527, 531, 533, 599, 602.
5. Houston S, Hof R, Francescuti T, et al. Bifunctional role of Treponema pallidum extracellular matrix binding adhesion Tp0751. Infect Immun. 2011;79(3):1386-98.
6. Brazilian Ministry of Health. STD incidence estimation in Brazil report. Brazilia: Brazilian Ministry of Health, National STD/AIDS program, 2004.
7. Golden MR, Marra CM, Holmes KK. Update on syphilis: resurgence of an old problem. JAMA. 2003;290(11):1510-4.
8. Dourmishev LA, Dourmishev AL. Syphilis: uncommon presentations in adults. Clin Dermatol. 2005;23(6):555-64.
9. Pangalis GA, Vassilakopoulos TP, Boussiotis VA, et al. Clinical approach to lymphadenopathy. Semin Oncol. 1993;20(6):570-82
10. Angus J, Langan SM, Stanway A, et al. The many faces of secondary syphilis: a re-emergence of an old disease. Clin Exp Dermatol. 2006;31(5):741-5
11. Avelleira JCR, Bottino G. Sífilis: diagnóstico, tratamento e controle. An Bras Dermatol. 2006;81(2):111-26.
12. Schroff RW, Gottlieb MS, Prince HE, et al. Immunological studies of homosexual men with immunodeficiency Kaposi's sarcoma. Clin Immunol Immunopathol. 1983;27(3):300-14.
13. The acquired immune deficiency syndrome (AIDS)--a multidisciplinary enigma. West J Med. 1984;140(1):66-81.
14. Jurado RL, Campbell J, Martin PD. Prozone phenomenon in secondary syphilis. Has its time arrived? Arch Intern Med. 1993;153(21):2496-8.
15. Lane HC, Masur H, Edgar LC, et al. Abnormalities of B-cell activation and immunoregulation in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med. 1983;309(8):453-8.
16. Spirov G. Clinic and morphological characteristics of syphilis. In: Spirov G, (editor). Syphilis. Sofia: ARSO; 2000. p. 84-144.
17. Watson KM, White JM, Salisbury JR, et al. Lues maligna. Clin Exp Dermatol. 2004;29(6):625-7.
18. Lee JY, Hsu ML. Alopecia syphilitica, a simulator of alopecia areata: histopathology and differential diagnosis. J Cutan Pathol. 1991;18(2):87-92.
19. McCarthy L. Diagnosis and treatment of diseases of the hair. St Louis, MO: CV Mosby; 1940. p. 537.
20. Schlupen EM, Meurer M, Schirren CG, et al. Alopecia specifica in secondary syphilis. Molecular detection of Treponema pallidum in lesional skin. Eur J Dermatol. 1996;6(1):19-22.
21. Cuozzo DW, Benson PM, Sperling LC, et al. Essential syphilitic alopecia revisited. J Am Acad Dermatol. 1995;32(5 Pt 2):840-3.

Mutação do fator V de Leiden em paciente com síndrome de Down. Relato de caso*

Mutation in factor V Leiden in patients with Down syndrome. Case report

Rafaela Ludwig Lehmkuhl¹, Lucas Hummelgen Leitis¹, Thais Porto¹, Felipe Gesser Cardoso¹, Maria Claudia Lobe²

*Recebido do Ambulatório de Síndrome de Down da Universidade Regional de Blumenau (FURB). Blumenau, SC.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A mutação no fator V de Leiden é a anormalidade genética predisponente mais comum para tromboembolismo venoso (TEV). Sua forma heterozigótica é encontrada em 5% da população e a forma homozigótica em 1% da população. A alta prevalência da doença de Leiden na população em geral correlacionada com níveis relativamente baixos de TEV sugere que a mutação produz um risco moderadamente aumentado de trombose, e que existe combinação com outros fatores de risco, dentre eles, o uso de anticoncepcional oral (ACO). Pouco se conhece sobre o risco de TEV em pacientes com síndrome de Down (SD). O objetivo deste estudo foi relatar o caso de paciente portadora de SD, fazendo uso de ACO, que apresentou acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi) e trombose venosa profunda (TVP), bem como realizar uma revisão bibliográfica sobre os eventos tromboembólicos acometendo os portadores de SD.

RELATO DO CASO: Paciente do sexo feminino, 17 anos, portadora de SD, em tratamento com levotiroxina sódica, obesa, após um ano do início de ACO apresentou quadro compatível com AVEi, e dois dias após, TVP de membro inferior esquerdo, sendo diagnosticada com mutação do fator V de Leiden.

CONCLUSÃO: Devido à maior incidência de obesidade, sedentarismo e hipotireoidismo nos pacientes com SD, pode-se considerar que o uso de ACO venha a ser um fator adicional para a ocorrência de eventos tromboembólicos nestes pacientes. No entanto, até o momento não há dados que apontem maior prevalência de mutação do fator V de Leiden nos portadores de SD. Propõem-se novos estudos clínicos para avaliar os distúrbios da hemostasia nos pacientes com SD.

Descritores: Fator V de Leiden, Síndrome de Down, Trombose.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The most common clotting abnormality associated with venous thromboembolism is a reduced inactivation of coagulation factor V. This abnormality has a prevalence of 1% to 7% in the general population and 20% to 30% of patients with thrombosis. The high prevalence of the mutation in factor V in the general population, correlated with relatively low levels of venous thromboembolism suggests that the mutation produces a moderately increased risk of thrombosis, and there is a combination with other risk factors such as the use of oral contraceptives (OCA). The risk of venous thromboembolism (VTE) in patients with Down syndrome (DS) isn't well known, and the benefit on using OCA in this population it is questionable. The objective is describing the case of a patient with DS who had an ischemic stroke and deep vein thrombosis.

CASE REPORT: Female patient, 17 years-old, with DS, 17 years old, treated with levothyroxine, obese, one year after the start of OCA presented clinically compatible with ischemic stroke, and two days later, deep vein thrombosis in left lower limb. After laboratory tests, was diagnosed with mutation of factor V Leiden.

CONCLUSION: Due to a higher incidence of obesity, sedentary lifestyle and hypothyroidism in patients with DS, we can consider that the use of OCA will be an additional factor for the occurrence of thromboembolic events in these patients. We propose the evaluation of coagulation tests and research for congenital disorders of hemostasis in patients with DS before the beginning of OCA use.

Keywords: Down syndrome, Factor V Leiden, Thrombosis.

INTRODUÇÃO

A deficiência do fator V de Leiden é a anormalidade genética predisponente mais comum para tromboembolismo venoso (TEV)¹. Sua forma heterozigótica é encontrada em cerca de 5% da população branca, e a forma homozigótica é encontrada em menos de 1% da população. A forma heterozigótica da deficiência do fator V de Leiden aumenta o risco de desenvolver TEV em 5 a 7 vezes, já a forma homozigótica em 25 a 50 vezes².

A trombose venosa, infarto de miocárdio (IAM) e acidente vascular encefálico (AVE) foram associados com o uso de anticoncepcional oral (ACO). Estudos recentes mostram maior risco de trombose venosa com o uso de progestágenos de terceira geração. A mutação do fator V de Leiden e as deficiências de proteínas C e S são algumas condições associadas com o aumento de trombose venosa nos usuários de ACO. A sua prudência na prescrição ajuda na prevenção da trombose³.

1. Graduando de Medicina da Universidade Regional de Blumenau (FURB). Blumenau, SC, Brasil

2. Professora de Pediatria da Universidade Regional de Blumenau (FURB); Especialista em Endocrinopediatria. Blumenau, SC, Brasil

Apresentado em 16 de março de 2012

Aceito para publicação em 26 de outubro de 2012

Conflito de interesses: Nenhum

Endereço para correspondência:
Rafaela Ludwig Lehmkuhl
Rua São Paulo 740 – Victor Konder
89012-000 Blumenau, SC.
Fone (47) 9969-8181
E-mail: rafa_lehmkuhl@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

A mutação do fator V é responsável pelo fenômeno de resistência à proteína-C ativada¹. A proteína-C é uma via importante da anticoagulação. A resistência a essa proteína resulta em hipercoagulabilidade e consequentemente, um risco aumentado de trombose venosa⁴.

A síndrome de Down (SD) é uma doença genética complexa com prevalência populacional média de 1:700 recém-nascidos. Apresenta uma combinação de características fenotípicas e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor⁵.

Diversas doenças acometem os portadores de SD, por isso, são aplicados protocolos para o atendimento dessa população. Através da descrição desse caso clínico, sugere-se a necessidade de mais ensaios clínicos para avaliação da prevalência de eventos tromboembólicos associados a doença de Leiden em portadores de SD.

O objetivo deste estudo foi relatar um caso de paciente portador de SD que apresentou AVE isquêmico (AVEi) e trombose venosa profunda (TVP), diagnosticada com a mutação do Fator V de Leiden, bem como realizar uma revisão bibliográfica sobre os eventos tromboembólicos acometendo os portadores com SD, questionando a indicação rotineira de anticoncepção nessa população.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 17 anos, portadora de SD, com índice de massa corpórea de 33,3 kg/m², caracterizada com obesidade grau I segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS). Em tratamento com levotiroxina sódica (50 µg) há 2 anos, devido a tireoidite de Hashimoto. A avaliação cardiológica evidenciou estenose de ramos pulmonares de grau mínimo.

Sua mãe relata que a filha está em “risco de início de atividade sexual” solicitando um método anticoncepcivo. Foi prescrito o ACO Tãmisa 20⁺ (etinilestradiol 75 µg e gestodeno 20 µg) aos 15 anos de idade.

Aos 16 anos, a paciente apresentou episódios de vômitos, cefaleia, perda de força nos membros superior e inferior direitos e três episódios convulsivos tônico-clônicos, sendo diagnosticada com AVEi. Após alguns dias desse evento, a paciente apresentou dor intensa em região perineal esquerda associada a manchas equimóticas e edema de coxa esquerda, sendo diagnosticada com TVP de membro inferior esquerdo. Não há relato familiar de TEV.

Foi realizada uma avaliação laboratorial com solicitação de tempo de atividade da protrombina (TAP), razão normalizada internacional (INR), tempo de tromboplastina parcial (KPTT), tempo de sangramento e função hepática. O exame de pesquisa de mutação do fator V de Leiden constatou que a paciente é portadora de mutação em homozigose A, sendo confirmado o diagnóstico de trombofilia hereditária. Os demais exames para triagem de trombofilias foram negativos, incluindo protrombina mutante, homocisteína, antitrombina, proteína-C, proteína-S e anticoagulante lúpico. Desta forma, foi iniciado o tratamento com anticoagulante. Desde então vem sendo acompanhada neste ambulatório, para controle dos parâmetros de coagulação e das doenças associadas à SD. Está em tratamento com levotiroxina sódica e warfarina. Foi realizada orientação para controle alimentar e suspensão do ACO.

DISCUSSÃO

A TVP é uma doença comum e de etiologia multifatorial, atingindo, em média, 1/1000 indivíduos adultos por ano. A sua incidência varia com a idade: ocorre muito raramente na infância e aumenta exponencialmente a partir dos 60 anos. A elevada morbimortalidade associada é condicionada pela gravidade do evento clínico agudo, pela tendência para a recorrência clínica e pelas sequelas crônicas frequentemente debilitantes (síndrome pós-trombótica ou, mais raramente, a hipertensão pulmonar tromboembólica)⁶.

O quadro clínico depende do território vascular implicado. A TVP dos membros inferiores e/ou embolia pulmonar são os quadros mais frequentes⁷.

As trombofilias são definidas como predisposição à trombose venosa, ou, ocasionalmente, arterial, devido a alterações hematológicas indutoras de hipercoagulabilidade sanguínea, podendo ser hereditárias ou adquiridas⁷.

As trombofilias hereditárias são de transmissão autossômica dominante e distinguem-se em: deficiência de antitrombina, proteína-C e proteína-S; e mutação Q506 do gene do fator V (fator V de Leiden), acarretando resistência à proteína-C ativada, mutação do gene da protrombina e disfibrinogenemia. É considerada trombofilia adquirida a síndrome do anticorpo antifosfolípide e mista, a hiper-homocisteinemia⁶.

Em 1993, associou-se a resistência à proteína-C ativada como fator patogênico para trombose. A resistência de proteína-C é encontrada em 20% a 60% dos pacientes com TVP. Em mais de 90% dos casos a origem da resistência de proteína-C é uma única mutação no gene para o fator V⁶.

A proteína-C é uma via importante da anticoagulação, esta ativada, inibe a coagulação através da clivagem e inativação dos fatores de coagulação. A resistência a essa proteína resulta em hipercoagulabilidade e consequentemente, um risco aumentado de TVP⁴. Os episódios tromboembólicos associados a doença de Leiden são quase exclusivamente venosos. A gravidade e localização de trombose em portadores da doença de Leiden são muito diversas. A localização mais comum é a trombose nas veias profundas da perna, enquanto que a trombose venosa portal e trombose venosa superficial são menos prevalentes⁸.

O risco de eventos tromboembólicos aumenta ainda mais quando existe a associação entre mutação do fator V de Leiden e outros fatores de risco. O uso de ACO é um dos fatores mais importantes para essa associação⁸.

O uso de ACO combinados leva a aumento do risco para desenvolvimento de trombose venosa e arterial, sendo este risco, mais importante no primeiro ano de uso de ACO e em mulheres com fatores de risco genético ou adquiridos para trombose^{9,10}.

O risco de TVP durante o uso de ACO é de três a seis vezes maiores quando comparada com não usuárias. O risco de trombose é duas vezes maior quando o componente da pílula contém os estrogênios de terceira geração (desogestrel e gestodeno)¹⁰.

Estudos sugerem que as usuárias de contraceptivos orais possuem uma resistência à ação anticoagulante da proteína-C ativada. Com base nestas observações, foi proposto que a resistência a proteína-C ativada pode ser a base do mecanismo do aumento do risco de TVP durante o uso de ACO¹¹.

É reconhecido que o fator V de Leiden aumenta consideravelmente o risco de TEV associada com o uso de ACO. Essa maior suscetibilidade para TEV conferida pela mutação no fator V de Leiden e outras mutações pró-trombóticas geraram questionamentos sobre o valor da triagem para essas mutações antes da prescrição de ACO. Até o momento, acredita-se que na ausência de uma história familiar de TEV, há pouca justificativa para triagem de mutações pró-trombóticas, já que cerca de 50% dos episódios de TEV são idiopáticos¹².

Até o momento, poucos são os estudos que apontam uma correlação entre mutação do fator V de Leiden e SD. Gurgey e col.¹³, após avaliar 168 casos de trombose na faixa etária pediátrica, encontrou um caso de um paciente portador de SD com mutação do fator V de Leiden. Poucos são os relatos de TVP em pacientes com SD. O estudo realizado por Tateishi e col.¹⁴ trouxe pela primeira vez esta relação, que ainda é incerta.

Existe a necessidade de maiores estudos avaliando o maior risco de TEV em pacientes portadores de SD, assim como estudos avaliando a prevalência de distúrbios da coagulação nestes pacientes. Devido à maior incidência de obesidade, sedentarismo e hipotireoidismo nos pacientes com SD, pode-se considerar que o uso de ACO seja um fator adicional para a ocorrência de eventos tromboembólicos nestes pacientes. No entanto, até o momento não há dados que apontem uma prevalência aumentada de portadores de SD acometidos por mutação do fator V de Leiden. Propõem-se novos estudos clínicos, com um maior número de pacientes, para avaliar os distúrbios da hemostasia nos pacientes com SD.

REFERÊNCIAS

1. Rodeghiero F, Tosetto A. Activated protein C resistance and factor V Leiden mutation are independent risk factors for venous thrombolism. *Ann Inter Med.* 1999;130(8):643-50.
2. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, et al. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet.* 1995;346(8990):1593-6.
3. Chambô AF, Melhem MEV, Ramos NLP, et al. Risco de trombose com anticoncepcionais hormonais orais. *Femina.* 2004;32(6):495-9.
4. Dahlbäck B. New molecular insights into the genetics of thrombophilia. Resistance to activated protein c caused by arg506 to gln mutation in factor V as a pathogenic risk factor for venous thrombosis. *Thromb Haemost.* 1995;74(1):139-48.
5. Fonseca AG, Amaro M. Trombofilias: importância do seu estudo na patologia tromboembólica. *Rev Soc Port Med Int.* 2008;15(4):284-90.
6. Mustacchi Z, Peres S. Genética baseada em evidências síndromes e heranças. CID Editora: São Paulo; 2000. p. 819-94.
7. Dahlbäck B. Resistance to activated protein C caused by the R506Q mutation in the gene for factor V is a common risk factor for venous thrombosis. *JJOJOP Int Med Supplement.* 1997;740:1-8.
8. Gerry AF, Dahlbäck B. Factor V and thrombotic disease: description of a Janus-Faced Protein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22(4):530-8.
9. Vieira CS. Contraceptivo oral combinado e risco para trombose: papel do progestagênio. *Femina.* 2004;32(10):853-62.
10. Tanis BC, Rosendaal FR. Venous and arterial thrombosis during oral contraceptive use: risks and risk factors. *Semin Vasc Med.* 2003;3(1):69-84.
11. Rosing J, Curvers J, Tans G. Oral contraceptives, thrombosis and haemostasis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;95(2):193-7.
12. Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, et al. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med.* 2001;344(20):1527-35.
13. Gurgey A, Ozyurek E, Gumruk F, et al. Thrombosis in children with cardiac pathology: frequency of factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations. *Pediatr Cardiol.* 2003;24(3):244-8.
14. Tateishi A, Mitsui H, Oki T, et al. Extensive mesenteric vein and portal vein thrombosis successfully treated by thrombolysis and anticoagulation. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001;16(22):1429-33.

Potenciais interações medicamentosas identificadas em prescrições a pacientes hipertensos*

Potential drug interactions identified in prescriptions to hypertensive patients

Rev Bras Clin Med. São Paulo, 2012 jul-ago;10(4):308-17.

Senhor Editor,

O artigo referenciado¹ relatou potenciais interações medicamentosas a pacientes hipertensos em estudo observacional realizado em centro médico social comunitário. Embora, inicialmente o resumo tenha chamado minha atenção por seu assunto e conclusão; considero que algumas limitações e questionamentos são aplicáveis ao estudo.

Inicialmente, gostaria de enfatizar que as VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão², não sugerem que as eficácias anti-hipertensivas da politerapia e monoterapia parecem ser semelhantes como escrito na introdução. As citadas recomendações, inclusive, determinam o uso de combinações em pacientes em estágio 1 da doença com risco cardiovascular alto e muito alto, bem como nos estágios 2 e 3 com qualquer risco avaliado.

Em estudos de interações medicamentosas, onde a aplicabilidade deve ser sempre observada para seu uso na prática clínica, a especificação do que é potencial de interação e interação potencialmente danosa deve ser mais bem definida. Estudos com o desenho deste artigo podem trazer confusão ao leitor ao demonstrarem em seus resultados uma média 2,4 interações medicamentosas por paciente. Ao analisar mais detalhadamente, percebemos que pelo menos 22,23% das interações declaradas são combinações clássicas e recomendadas de anti-hipertensivos que visam apenas potencialização da ação anti-hipertensiva. Este percentual pode atingir 37,15% se acrescentarmos as demais combinações de fármacos anti-hipertensivos utilizadas no estudo, sendo somente algumas realmente consideradas inadequadas. Desta forma, embora o assunto seja pertinente, o método utilizado pelo presente trabalho, por não considerar uma análise clínica da terapêutica utilizada, superestima os resultados, fragiliza sua discussão e leva a conclusões equivocadas. Com isso, para que o método e resultados sejam mais aplicáveis para o leitor, sugiro que esta análise deva ser confirmada (ou refutada) por um estudo com desenho e método mais adequado, associado a uma análise clínica crítica da terapêutica utilizada.

Atenciosamente,

Ítalo Martins de Oliveira

Doutor em Cardiologia pela FMUSP e Coordenador de Pesquisa do Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes

Av. Frei Cirilo, 3480 - Messejana

60846-190 Fortaleza, CE.

E-mail: italomartins@cardiol.br

REFERÊNCIAS

1. Santos JC, Faria Júnior M, Restini CBA. Potenciais interações medicamentosas identificadas em prescrições a pacientes hipertensos. Rev Bras Clin Med. 2012;10(4):308-17.
2. Nobre F, Amodeo C, Gus M, et al. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Rev Bras Hipertens. 2010;17(1):31-43

RÉPLICA

Senhor Editor,

A simplicidade dos resultados apresentados no artigo publicado¹ não fragiliza as conclusões, uma vez que houve o cuidado em respeitar as limitações e não traçar conclusões além do permitido em desenho observacional. A proposta para este desenho foi adequadamente seguida e, um leitor atento não deverá se confundir quando entende o real sentido da palavra POTENCIAL.

Concordo plenamente com o leitor sobre a necessidade de um estudo clínico que forneça maior grau de evidência e força de recomendação clínica. Em nenhum momento foram extrapoladas as conclusões para um estudo com nível D em evidência.

As análises estatísticas utilizadas se aplicam ao estudo observacional (e não clínico experimental), e, portanto permitem confirmar os resultados e as conclusões, que estão de acordo com dados da literatura.

O trecho onde se foi apresentado que as eficácias entre monoterapia e politerapia são semelhantes, é justamente com base em dados da literatura, que apontam a necessidade do emprego clínico, tanto na monoterapia, quanto na politerapia. O texto que contém esta informação foi escrito de modo geral, ou seja, não se estabeleceu hierarquia no tratamento dos diferentes estágios da hipertensão. A palavra semelhante para as eficácias se direcionaram para o fato de que ambas são eficazes e necessárias. Contudo, é amplamente aceito que a politerapia representa um potencial problema para a saúde dos pacientes (não apenas no tratamento para hipertensão), e no caso de hipertensos, ficou claro que não podemos evitar a politerapia, e sim lidar de forma mais consciente com as possibilidades de lesões: «Considerando que a maior parte dos indivíduos hipertensos foi submetida à politerapia, os mesmos podem estar intensamente expostos às interações medicamentosas negativas e, portanto, deve-se considerar no tratamento anti-hipertensivo, potenciais prejuízos à terapêutica e riscos à própria saúde dos pacientes. Neste sentido, ressalta-se a importância da atenção multiprofissional, uma vez que o atendimento a diferentes perfis de pacientes exige adequação prévia da anamnese e estabelecimento um sistema efetivo, seguro e que beneficie resultados terapêuticos definidos na saúde e qualidade de vida do hipertenso na sua individualidade.»

Atenciosamente,
Júlio César dos Santos
Milton Faria Junior
Carolina Baraldi Araújo Restini
Universidade de Ribeirão
Preto (UNAERP). Ribeirão Preto, SP.

REFERÊNCIAS

1. Santos JC, Faria Júnior M, Restini CBA. Potenciais interações medicamentosas identificadas em prescrições a pacientes hipertensos. Rev Bras Clin Med. 2012;10(4):308-17.

Descrição epidemiológica dos casos de leptospirose em hospital terciário de Rio Branco

Epidemiological description of leptospirosis cases in tertiary hospital of Rio Branco

George Pereira Sampaio, Mariane Rodrigues Wanderley, Giovanni Bady Casseb, Marcelus Antonio Motta Prado de Negreiros

Rev Bras Clin Med. São Paulo, 2011 set-out;9(5):338-42.

No artigo referenciado houve um equívoco na sequência de nomes dos autores.

O correto é:

Mariane Rodrigues Wanderley, George Pereira Sampaio, Giovanni Bady Casseb, Marcelus Antonio Motta Prado de Negreiros

Na titulação 3, também houve um equívoco:

Incorreto

3. Médico de Família e Comunidade, Doutorado pela Universidade de São Paulo em Saúde **Coletiva**; Professor da Universidade Federal do Acre. Rio Branco, AC, Brasil

Correto

3. Médico de Família e Comunidade, Doutorado pela Universidade de São Paulo em Saúde **Pública**; Professor da Universidade Federal do Acre. Rio Branco, AC, Brasil

Atenciosamente,

Marcelus Antônio Motta Prado Negreiros
Especialista em Clínica Médica pela Sociedade Brasileira de Clínica Médica
Rio Branco, 8 de novembro de 2012.