

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 responsabi-  
lidade pelas opiniões  
emitidas nos artigos

E-mail para o envio de artigos: [revista@sbcm.org.br](mailto:revista@sbcm.org.br)

## Sumário

### ARTIGOS ORIGINAIS

325

#### Depressão e doença de Chagas

*Depression and Chagas disease*

Renato Marchi, Cristina Brandt Friedrich Martin Gurgel

329

#### Levantamento dos dados sorológicos das hepatites B e C em amostra da população de um hospital público de referência para tratamento de doenças infecciosas

*Sample survey of hepatitis B and C in a population from a public infectious diseases hospital*

Rosane Luiza Coutinho, Arley Pinto Caixeta, José Tardieu Junior, Ênio Roberto Pietra Pedroso

334

#### Sepse associada ao cateter venoso central em pacientes adultos internados em unidade de terapia intensiva

*Central venous catheter-related sepsis in adult patients admitted to intensive care unit*

Alexandre Baggio Todeschini, Fabiana Schuelter-Trevisol

338

#### 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

343

#### Sensibilidade da creatinina sérica como marcador da função renal em pacientes coronariopatas

*Sensitivity of serum creatinine as a maker of renal function in patients with coronary artery disease*

Cláudia Porto Sabino Pinho, Bárbara Stéfanny de Sá Carvalho, Maria Lúcia Diniz Araújo

350

#### Peritonites em diálise peritoneal ambulatorial contínua

*Peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis*

Luis Alberto Batista Peres, Tiemi Matsuo, Hi Kyung Ann, Maurício T. A. Camargo, Noris R. S. Rohde, Vanessa S. M. Uscocovich, Karina Litchteneker, Solange Antonia Moreno Frederico

354

#### Comparação entre o efeito imediato e agudo de três protocolos de alongamento dos músculos isquiotibiais e paravertebrais

*Comparison between the immediate and acute effect of three stretching protocols of hamstrings and paravertebral muscles*

Juliana Schmatz Mallmann, Juliana Moesch, Flávia Tomé, Lizyana Vieira, Rodolfo Tozeto Ciqueleiro, Gladson Ricardo Flor Bertolini

### MEDICINA DE URGÊNCIA

360

#### Educação baseada em simulação em medicina de urgência e emergência: a arte imita a vida

*Simulation-based education in urgency and emergency medicine: art imitates life*

Uri Adrian Prynck Flato, Helio Penna Guimaraes

### ARTIGOS DE REVISÃO

365

#### Condutas atuais no manuseio do carcinoma diferenciado da tireoide

*Current conducts in the handling of differentiated thyroid carcinoma*

Benedita Andrade Leal de Abreu, João Batista de Abreu, Bruna Macedo de Carvalho, Fernanda Silva Lopes

369

#### Comportamento da atividade de renina plasmática mediante exercício físico na hipertensão arterial e sobrepeso

*Plasmatic renin activity and physical exercise in hypertension and obesity*

Bruno Martinelli, Eduardo Aguiar Arca, Roberto Jorge da Silva Franco, Luis Cuadrado Martin

377

#### Marcadores tumorais de câncer de ovário: o que há de novo?

*Tumor markers in ovarian cancer: what's new?*

Vivian Valente, Paulo Sergio Massabki

### RELATOS DE CASOS

382

#### Síndrome hemofagocítica. Relato de caso

*Hemaphagocytic syndrome. Case report*

Ivo Ronchi Júnior, Joelma Pietrovicz, Vanessa Baldissera Nocera, Cecília Neves de Vasconcelos, Marcel Morikuni Fouani, Gabriel Lima Lopes, Lucas Eduardo Pedri

389

#### Granulomatose de Wegener. Relato de caso

*Wegener's granulomatosis. Case report*

Maria Cristina Furian Ferreira, Henrique Pott Junior

393

#### Tumor neuroectodérmico primitivo. Relato de caso

*Primitive neuroectodermal tumor. Case report*

Nábia Maria Moreira Salomão Simão, Antônio Andrade Simão, Fernanda Alves Barbosa, Gustavo Fernandes Ribas, Renata Magliano Marins, Laís Vandesteem Pereira, Aline Alves Barbosa

# Depressão e doença de Chagas\*

## *Depression and Chagas disease*

Renato Marchi<sup>1</sup>, Cristina Brandt Friedrich Martin Gurgel<sup>2</sup>

\*Recebido da Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Campinas, SP.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Os sintomas depressivos são evidenciados em doenças cardiovasculares e naquelas com fortes componentes inflamatórios. A doença de Chagas, que apresenta em sua forma cardíaca, extensos focos de inflamação miocárdica, pode ser considerada como um modelo de estudo da relação entre doença cardíaca e depressão. O objetivo deste estudo foi reavaliar os pacientes chagásicos analisados em estudo prévio de 1998, identificando nestes não apenas a apresentação/evolução de sintomas depressivos, mas também acompanhar a evolução clínica.

**MÉTODO:** A avaliação dos sintomas depressivos foi realizada através da aplicação de dois instrumentos: a escala de Hamilton - Depressão (HAM-D) e a escala de Montgomery - Asberg (MADRS). Foram classificados também quanto à forma clínica da doença de Chagas através de exames clínicos e subsidiários, como eletrocardiograma, radiografia de tórax, ecocardiograma bidimensional e teste ergométrico.

**RESULTADOS:** Participaram deste estudo 11 sujeitos com idade média de 60,54 anos, sendo 63,6% do sexo feminino. 3,3% mantiveram o quadro depressivo observado no estudo inicial em nível leve e 1,7% o manteve em nível moderado. Observou-se também que 8,3% evoluíram de um nível de moderado para leve; 3,3% passaram de um nível leve para ausência sintomatológica e que somente 1,7% apresentaram piora do quadro afetivo evoluíram de um nível leve para moderado. Dos 5 pacientes inicialmente com a forma indeterminada, 80% mantiveram a mesma forma clínica e 20% evoluiu para a batmopatia. Dos 4 pacientes com forma batmopática inicial, 25% permaneceu inalterado, 50% evoluíram para a forma cardíaca mista e em 25% observou-se concomitância entre a forma cardíaca mista e a presença de megaesôfago. Dos 2 pacientes com a forma inicial neurovegetativa, 50% permaneceu com discinesia esofágica e 50%, portador de megaesôfago, sofreu cirurgia corretiva.

**CONCLUSÃO:** Apesar da maioria dos sujeitos apresentarem-se com sintomas depressivos leves e 63,3% destes manterem a mesma forma

clínica em relação à primeira avaliação, a análise estatística neste estudo ficou prejudicada pelo número pouco relevante dos participantes. Assim, a análise qualitativa demonstrou ser mais significativa para a averiguação da presença ou não de sintomas depressivos e sua associação com a evolução da Doença de Chagas, podendo ser mais bem demonstrada através dos aspectos inerentes à personalidade do indivíduo, sua visão perante a vida e de como enfrenta seus problemas cotidianos.

**Descritores:** Depressão, Doença de Chagas.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Depressive symptoms are observed in cardiovascular diseases and in those with strong inflammatory components. Chagas disease, which presents in its cardiac form extensive outbreaks of myocardial inflammation, may be regarded as a model for study of the relationship between heart disease and depression. In 1998 we published an article about this relationship. How these patients have been clinically and psychologically changed to that first interview led us to the creation of this study.

**METHOD:** The same patients of preliminary study were re-evaluated about the presence of depression by Hamilton - Depression (HAM-D) and Montgomery - Asberg (MADRS) scales. All also have been clinically classified by clinical examinations and exams, such as electrocardiogram, chest x-ray, bi-dimensional echocardiogram and exercise stress test.

**RESULTS:** Only 11 subjects participated in this reassessment with mean age of 60.54 years old, 63.6% were female, 3.3% remained with the mild depressive symptoms observed in the initial study in 1998 and 1.7% remained a moderate level. We also found that 8.3% showed a trend to a moderate level for mild depression, 3.3% developed for symptomatically absence, and only 1.7% of the participants showed worsening of depressive symptoms, evolving from a mild to moderate depression level. 80% of the five patients with an initial diagnosis of indeterminate form remained the same clinical form and 20% developed arrhythmias. 25% of the 4 patients with an initial diagnosis of arrhythmic form remained clinically unchanged, 50% progressed to the mixed cardiac form, and in 25% was observed concomitance between the mixed cardiac form and the presence of esophageal achalasia.

**CONCLUSION:** Despite the fact that 63.3% of the subjects remain in the same clinical form in relation to the first assessment and the majority present mild depressive symptoms, it was not possible to find statistics relevance due to the small number of patients. The qualitative analysis has shown that the study about personality aspects of the patients and its relation among different diseases can be more important than simple depressive symptoms studies.

**Keywords:** Chagas disease, Depression.

1. Professor de Psiquiatria do Centro de Ciências da Vida da Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Campinas, SP, Brasil

2. Professora de Medicina Interna do Centro de Ciências da Vida da Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Campinas, SP, Brasil

Apresentado em 22 de junho de 2011

Aceito para publicação em 22 de agosto de 2011

Endereço para correspondência:

Dra. Cristina Brandt Friedrich Martin Gurgel

Rua MMDC, 47/101

13025-130 Campinas, SP.

E-mail: cbfmgurgel@ig.com.br

## INTRODUÇÃO

Transtornos de humor são desordens psiquiátricas que cursam não apenas com alterações do próprio humor, mas com sintomas vegetativos, que podem perdurar por semanas ou meses. Dentre os transtornos está a depressão, caracterizada pelo predomínio de sintomas de tristeza, alterações psicomotoras e de sono, redução do grau de concentração, variação de peso corporal e perda de energia. De etiologia incerta, durante décadas tentou-se explicar a depressão como consequência de menor disponibilidade de aminas biogênicas cerebrais, principalmente serotonina, noradrenalina e/ou dopamina. Esta hipótese foi corroborada pelo conhecimento do princípio de ação dos antidepressivos, pois eles aumentam a biodisponibilidade desses neurotransmissores na fenda sináptica por inibição tanto de suas recaptações quanto da monoaminoxidase, enzima responsável por suas degradações<sup>1</sup>.

Apesar dessa hipótese fisiopatológica ser bastante atrativa, outros mecanismos têm sido aventados como causadores dos sintomas depressivos, entre eles a participação do sistema endócrino e imune. A depressão, principalmente aquela conhecida como maior, é acompanhada por ativação das respostas imunoinflamatórias tais como aumento no número de leucócitos sanguíneos periféricos, aumento da razão entre CD4+/CD8+, elevação de proteínas plasmáticas de fase aguda (heptoglobina e proteína C-reativa), redução do número de linfócitos e da atividade de células *natural killer* (NK), diminuição da resposta celular a mitógenos, alteração na expressão de antígenos e aumento sérico de citocinas pró-inflamatórias e seus receptores (IL-6 e IL-2)<sup>1</sup>. Desta forma, o aumento dessas citocinas e um desbalanço na resposta Th1/Th2 poderiam ter um papel importante na fisiopatologia da depressão.

Devido a esses achados, a depressão é considerada, na atualidade, como um fenômeno psiconeuroimunológico, em que supostamente as citocinas pró-inflamatórias desempenhariam o papel de neuromoduladores e mediarão os aspectos neuroquímicos, neuroendócrinos e comportamentais dos transtornos depressivos<sup>2</sup>.

A despeito de estar bem documentada a relação entre depressão e doenças cardiovasculares, o processo causal e o sentido dessa associação permanecem desconhecidos. Sintomas depressivos são também evidenciados em doenças com fortes componentes inflamatórios como a artrite reumatoide, a asma brônquica e a tuberculose, entre outras. Estas observações são evidenciadas e corroboradas por marcadores inflamatórios, dentre eles IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ . Desta forma, a doença de Chagas, que apresenta em sua forma cardíaca extensa, focos de inflamação miocárdica, pode ser considerada como um modelo de estudo da relação entre doença cardíaca e depressão<sup>2</sup>.

A patogênese da cardiopatia chagásica ainda não está totalmente esclarecida e diferentes hipóteses foram propostas desde a descoberta da doença, sem que nenhuma tenha se tornado definitiva. Dentre elas estão incluídas a lesão celular diretamente causada pelo *Trypanosoma cruzi*, lesão neurológica por neurotoxinas, doença microvascular e reações imunes. Para a explicação dos achados histopatológicos, acredita-se na associação de fatores relacionados tanto ao parasito (sua variabilidade genética permite que haja diferença na liberação de fatores parasitários imunossupressivos e na inibição da apoptose da célula hospedeira), quanto ao próprio hospedeiro e sua capacidade de desencadear a resposta imune<sup>3,4</sup>. Assim, deflagrada uma resposta diante do parasita, a miocardite subsequente estaria relacionada à necrose celular focal progressiva e acumulativa, à fibrose intersticial reparativa e reativa e finalmente à hipertrofia miocárdica circunjacente, mas todos estes

processos seriam perpetuados por fatores autoimunes<sup>5</sup>. A presença da autoimunidade está legitimada através do encontro de respostas auto-reativas em análises laboratoriais (há níveis elevados de imunoglobulinas G e G3) e pela ausência de correlação entre o parasitismo tecidual e a intensidade e distribuição das lesões<sup>3,6</sup>.

Vale ressaltar que as alterações anatomopatológicas observadas em chagásicos na forma indeterminada da doença parecem estar limitadas ao grau de miocardite – os focos inflamatórios são pequenos e aleatoriamente distribuídos entre as fibras miocárdicas<sup>7</sup>.

Em 1998 foi publicada pesquisa sobre a relação da doença de chagas e a depressão. Neste estudo inicial foram avaliados sintomas depressivos e estresse emocional utilizando-se dois instrumentos padronizados como a escala Hamilton - Depressão (HAM-D) e escala Montgomery - Asberg (MADRS) em amostra aleatória de 60 pacientes chagásicos crônicos assistidos no ambulatório do Grupo de Estudos em Doenças de Chagas (GEDoCh) do Hospital e Maternidade Celso Pierro da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas). Foi observado um número significativo de sujeitos depressivos, embora estes tenham sido em sua maioria, classificados como portadores da forma leve.

Havia também algumas peculiaridades naquele grupo, constituído por cardiopatas, portadores de megas e sujeitos na forma indeterminada: a maioria dos que se apresentavam sob esta última apresentação clínica eram assintomáticos, mas, encaminhados pelo banco de sangue do hospital, haviam recebido recentemente a notícia sobre a sorologia positiva para a doença. Foram nestes pacientes que sintomas depressivos foram detectados de maneira mais contundente<sup>8</sup>.

Este estudo visou não apenas reavaliá-los em relação à apresentação/ evolução de sintomas depressivos, mas também acompanhar sua evolução clínica.

## MÉTODO

Os mesmos pacientes participantes do estudo prévio de 1998 foram convocados através de busca ativa por meio de telegrama para comparecerem aos ambulatórios de Psiquiatria e do GEDOCH do Hospital e Maternidade Celso Pierro, da Pontifícia Universidade Católica de Campinas.

Aos pacientes encontrados foram prestados esclarecimentos sobre a nova participação nesta pesquisa e foi garantido o sigilo da identidade, segundo normas estabelecidas pela Declaração de Helsinki em 1975, revistas em 1983. Após tomarem conhecimento sobre os objetivos deste estudo, os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas Envolvendo Seres Humanos da PUC-Campinas.

Todos os pacientes que concordaram em participar da pesquisa tinham pelo menos duas sorologias positivas para a Tripanosomíase (imunofluorescência indireta e/ou hemaglutinação passiva e/ou ELISA), eram residentes na região metropolitana de Campinas, SP e estavam fora de área endêmica há pelo menos 13 anos.

A recusa em participar do estudo foi o único critério de exclusão considerado. Após contato inicial, os pacientes foram avaliados clinicamente no ambulatório do GEDOCH e submetidos à anamnese, exame físico e, em segunda instância, a exames subsidiários.

As variáveis ponderadas durante a consulta clínica incluíram o sexo, idade, doenças associadas e forma de apresentação da doença de Chagas crônica. Esta última foi subdividida nas formas **cardíaca**, represen-

tada por bradipatia (arritmia), dromopatia (distúrbio na condução elétrica), miopatia (insuficiência cardíaca em qualquer grau) e mista (coexistência de duas ou mais apresentações citadas); **neurovegetativa** (distúrbios na motilidade esofágica ou colônica, com ou sem a presença de megas) e **indeterminada**. Foram considerados portadores da forma indeterminada os pacientes assintomáticos, com exames normais de eletrocardiograma, radiografia de tórax pósterio-anterior e lateral com contraste esofágico, teste ergométrico e ecocardiograma bidimensional com Doppler. Os sujeitos nas demais formas clínicas foram submetidos aos mesmos exames subsidiários.

No ambulatório de psiquiatria, as entrevistas individuais foram agendadas previamente em dia e hora marcados em local combinado com o participante, tiveram duração média de 30 minutos e aconteceram em setembro de 2010. Durante a entrevista foram avaliados o grau de escolaridade, estado civil, religião e condição laboral (trabalhando, desempregado ou aposentado). Todos os instrumentos [escalas de Hamilton - Depressão (HAM-D) e escala Montgomery - Asberg (MADRS)] foram aplicados somente por um dos autores, o que garantiu a uniformidade no contato e na coleta de dados.

A escolha destas escalas seguiu critérios já observados no estudo de 1998. A escala de HAM-D é o instrumento mais utilizado mundialmente e, provavelmente, o mais importante, uma vez que as escalas desenvolvidas posteriormente são comparadas a ele quanto à confiabilidade e à validade. Embora planejada para quantificar a gravidade de sintomas depressivos, as manifestações somáticas e os aspectos cognitivos são as categorias de sintomas mais focalizadas. Os resultados desta escala podem variar de zero a 52 pontos. Já a escala de MADRS, cujos resultados variam de zero a 60 pontos, concentra-se na avaliação do humor, dos sintomas vegetativo-somáticos e ansiosos. Em ambas as escalas os valores maiores obtidos implicam em gravidade maior do transtorno depressivo<sup>9,10</sup>.

Como a amostra atual se apresentou reduzida, o tratamento estatístico utilizado no estudo inicial não foi possível ser realizado. Entretanto, além da exposição dos dados clínicos, optou-se pela realização de uma análise das respostas obtidas nas duas escalas de avaliação de depressão, conferindo assim um aspecto qualitativo para o estudo.

## RESULTADOS

Dos 60 pacientes analisados em 1998, 46 (76,7%) não foram localizados, 2 (3,3%) foram sabidamente a óbito e 1 (1,7%) recusou-se a participar da reavaliação.

Dos 11 sujeitos participantes desta reavaliação, 7 eram do sexo feminino (63,6%) e 4 do masculino (36,4%). A idade variou entre 46 e 73 anos, sendo a média das idades de 60,54 anos. Dos entrevistados, 81,8% eram casados e/ou viviam maritalmente com o (a) companheiro (a) e 18,2% eram viúvos. Em relação ao nível educacional, 81,8% possuíam escolaridade até o ensino fundamental, sendo que, destes, 63,6% haviam completado este período de ensino. Por fim, 18,2% das pessoas não possuíam escolaridade.

A categoria profissional revelou que a situação de trabalho inativo (desempregado e aposentado) foi observada entre 54,5% dos participantes, 9,1% estavam na informalidade (do lar) e 36,4% eram ativos (contratados legalmente e autônomos).

Na categoria relacionada à crença religiosa, constatou-se que 81,8% eram católicos e 18,2%, evangélicos. Todos eram praticantes.

Quanto à doença de Chagas, observou-se que 7 participantes (63,3%)

mantiveram a mesma forma clínica em relação à primeira avaliação. Na análise específica e individualizada das diferentes formas clínicas, constatou-se que dos 5 pacientes com diagnóstico inicial de forma indeterminada, 4 (80%) mantiveram a mesma forma clínica e 1 (20%) evoluiu para a bradipatia. Dos 4 pacientes com diagnóstico inicial da forma bradipática, 1 (25%) paciente permaneceu inalterado, 2 (50%) evoluíram para a forma cardíaca mista (1 com concomitância de miopatia e lesão apical e 1 com concomitância de miopatia e dromopatia, sendo necessário o implante de marcapasso), e em 1 (25%) observou-se concomitância entre a forma cardíaca mista (bradipatia, dromopatia e miopatia) e a presença de megasôfago.

Dos 2 pacientes classificados sob a forma inicial neurovegetativa, 1 (50%) paciente permaneceu com discinesia esofágica e 1 (50%), portador de megasôfago, sofreu cirurgia corretiva.

Dos 8 pacientes classificados como hipertensos na avaliação inicial, 6 (75%) permaneceram com o mesmo diagnóstico, considerado, em ambas as ocasiões, como a comorbidade mais frequente.

Não houve correlação aparente entre sexo, idade e formas clínicas mais graves da doença de Chagas. O mesmo ocorreu com os sujeitos hipertensos.

No momento da reavaliação, 10 (91%) pacientes compareciam regularmente às consultas marcadas durante o período inter-avaliações no ambulatório do Gedoch – PUC-Campinas e 1 tinha acompanhamento regular em outro ambulatório, mas da mesma instituição.

Com relação aos dois instrumentos utilizados (escalas HAM-D e MADRS), constatou-se que 2 (3,3%) mantiveram o quadro depressivo observado no estudo inicial de 1998 em nível leve e um sujeito (1,7%) manteve o referido quadro em nível moderado. Observou-se também que 5 pacientes (8,3%) entrevistados apresentaram evolução de um nível moderado para leve de depressão e que 2 (3,3%) evoluíram de um nível leve para ausência sintomatológica, sendo que somente um (1,7%) dos participantes apresentou piora do quadro depressivo, evoluindo de um nível leve para moderado. Este último é portador da forma neurovegetativa sem megas da Doença de Chagas e não sofreu alteração clínica durante os anos em que foi acompanhado ambulatorialmente.

A despeito do resultado obtido após a aplicação das duas escalas não apontarem uma evolução de piora na gravidade da sintomatologia depressiva para a maioria dos sujeitos entrevistados, o depoimento de grande parte dos 11 participantes foi de perceberem a presença, mesmo que esporádica, de humor deprimido, perda de energia, cansaço físico e mental, perda da libido, prejuízo no apetite e prejuízo na qualidade do sono. Por outro lado, houve um caso em que o sujeito havia sofrido uma perda afetiva recente e significativa com o falecimento do filho, além de estar ainda em tratamento para câncer de mama e nem tais fatores foram razão para piora da sintomatologia depressiva; pelo contrário, observou uma redução do grau da depressão ao se comparar as respostas atuais nas escalas com as da pesquisa inicial.

## DISCUSSÃO

O presente estudo enfrentou uma série de limitações inerentes à própria metodologia empregada, que se baseou em uma avaliação clínica e psiquiátrica de pacientes que foram submetidos a estas mesmas avaliações há 13 anos. Um dos problemas é reconhecidamente comum aos pesquisadores que mantêm seguimentos ambulatoriais prolongados: re-encontrar estes pacientes. Perda de adesão ou mes-

mo abandono ao tratamento, morte não comunicada ou principalmente, migrações, são obstáculos a serem enfrentados. A simples mudança de endereço, mesmo que seja na mesma cidade, impede a localização de muitos dos pacientes.

Desta forma, na reavaliação deste grupo não foi possível encontrar relevâncias estatísticas devido ao pequeno número reencontrado. Clinicamente os pacientes neste grupo, em sua maioria, permaneceram estáveis - 63,3% permaneceram na mesma forma clínica depois de 13 anos, dentre eles, 80% na forma indeterminada - o que inclina a concordar com dados da literatura, que afirmam o caráter benigno da doença de Chagas<sup>11,12</sup>.

Não houve na amostra dos sujeitos analisados correlação entre sexo e idade, em relação à apresentação clínica mais grave da doença ou à concomitância de hipertensão arterial. Entre os 2 pacientes que não apresentavam mais este diagnóstico na segunda avaliação, 1 evoluiu para miocardiopatia e o outro era portador da forma indeterminada. Este paciente, em particular, era um dos que haviam recebido o diagnóstico recente da doença de Chagas há 13 anos e o estresse na primeira entrevista pode ter contribuído para o diagnóstico de hipertensão.

No presente estudo observou-se uma tendência dos pacientes chagásicos crônicos na forma indeterminada (assintomáticos) de apresentarem uma mudança mais positiva de atitude se comparado ao que afirmou Uchoa e col.<sup>13</sup> em relação aos sintomáticos. Nestes últimos, segundo estes mesmos autores, a percepção de si mesmos, de seus recursos e de suas capacidades para adaptação à doença estariam abaladas. Já a mudança de atitude e de estilo de vida, observada entre os pacientes assintomáticos, estaria relacionada ao fato dos mesmos, para se manterem estáveis, se preocupariam mais em cuidar da saúde física, a despeito de não conseguirem livrar-se totalmente dos estressores causados pelos acontecimentos da vida cotidiana.

Entendemos que os sintomas discriminados pelos participantes deste estudo possam ser reativos a estes fatores estressores comuns na vida cotidiana de um ser humano. Em nenhuma das entrevistas houve a afirmação de ideação suicida ou mesmo de tentativas de suicídio. Muitos dos pacientes, apesar de terem consciência que são chagásicos crônicos e também apresentarem outras comorbidades, negam sentirem-se doentes, mesmo que alguns se demonstrem muito preocupados com a saúde. Esta observação poderia também ser reforçada pelo fato de que a maioria dos participantes relataram presença ocasional de boca seca, taquicardia, cefaléia, inquietação psicomotora, dores musculares no corpo e sensação de desconforto indefinido, o que sugere presença de possível quadro de estresse emocional.

Encontrou-se ainda neste grupo a existência de condições peculiares: eles não apenas apresentaram-se clinicamente estáveis, como também assim o eram suas condições psicossociais.

## CONCLUSÃO

Durante a realização desta pesquisa, concluiu-se que muito mais significativo que a averiguação sobre a presença ou não de sintomas depressivos nos sujeitos analisados, pode ser o estudo sobre os aspectos inerentes à personalidade do indivíduo, sua visão perante a vida e de como este enfrenta seus problemas pessoais em sua vida cotidiana. Assim, entende-se que resiliência é, neste contexto, a palavra chave.

Esta abordagem absolutamente não constituiria uma novidade. No século VI a.C. Hipócrates, que deu à medicina um espírito científico, já definira o homem como um sistema integrado de corpo, alma e

ambiente e baseara suas ideias sobre saúde e doença com base nessa tríade. Desta forma, ao entender a doença como uma desorganização do sujeito, o médico grego recomendava, por exemplo, que asmáticos deviam se resguardar de situações que os levassem à raiva e, assim, evitavam crises<sup>14,15</sup>. Ao se transpor tais ensinamentos na linguagem atual, concluiu-se que o ser humano deve ser analisado não apenas como um corpo físico, mas como parte integrante de uma conjuntura psíquica, social, econômica e cultural. Cada uma dessas características é capaz de afetar o equilíbrio do seu estado de saúde e doença<sup>14</sup>.

Desta forma, constitui um desafio compreender como analisar o sujeito portador de doença de Chagas, proceder a tais avaliações e até que grau de informações subjetivas deve ser tolerado. Apontar o paciente como culpado de sua doença simplesmente pelas características de sua personalidade é retornar a uma das faces mais sombrias da medicina, que considerava a doença como punição a um pecador.

## REFERÊNCIAS

1. Vismari L, Alves GJ, Palermo-Neto J. Depressão, antidepressivos e sistema imune: um novo olhar sobre um velho problema. *Rev Psiquiatr Clín* 2008;35(5):196-204.
2. Mosovich SA, Mady C, Lopes N, et al. Doença de Chagas como um modelo mecanicista para testar uma nova hipótese. *Rev Soc Bras Med Trop* 2008;41(1):70-72.
3. Pissetti CW, Correia D, Braga TT, et al. Associação entre os níveis plasmáticos de TNF $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-10, óxido nítrico e os isótopos de IgG específicos nas formas clínicas da doença de Chagas crônica. *Rev Soc Bras Med Trop* 2009;42(4):425-30.
4. Manoel-Caetano FS, Silva AE. Implicações da variabilidade genética do *Trypanosoma cruzi* na patogênese da doença de Chagas. *Cad Saúde Pública* 2007;23(10):2263-74.
5. Rossi MA, Mengel JO. Patogênese da miocardite chagásica crônica: o papel de fatores autoimunes e microvasculares. *Rev Med Trop S Paulo* 1992;34(6):593-9.
6. Soares MBP, Pontes-de-Carvalho L, Ribeiro-dos-Santos R. The pathogenesis of Chagas' disease: when autoimmune and parasite-specific immune responses meet. *Na Acad Bras Ciênc* 2001;73(4):547-59.
7. Macedo VO. Forma indeterminada da doença de Chagas. In: Dias JCP, Coura JR, (organizadores). *Clínica e terapêutica da doença de Chagas. Uma abordagem para o clínico geral*. Rio de Janeiro: Fiocruz; 1997. p. 135-51.
8. Marchi R, Gurgel CBFM, Blatt AM. Depressão e doença de Chagas: um estudo preliminar do estado emocional em pacientes chagásicos. *J Bras Psiquiatr* 1998;47(9):461-3.
9. Asberg M, Montgomery S, Perris C, et al. The CPRS: development and applications of a psychiatric rating scale. *Acta Psychiatr Scand* 1978;271(Suppl):5-27.
10. Hamilton MA. Rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1960;23(1):56-62.
11. Ribeiro AL, Rocha MO. A forma indeterminada da doença de Chagas: considerações acerca do diagnóstico e do prognóstico. *Rev Soc Bras Med Trop* 1998;31(3):301-4.
12. Ianni BM, Mady C. The indeterminate form of Chagas' disease. Myths vs facts. *Arq Bras Cardiol* 1997;68(3):147-8.
13. Uchoa E, Firmo JO, Dias EC, et al. Signs, meanings, and actions associated with Chagas disease. *Cad Saude Publica* 2002;18(1):71-9.
14. Silva T, Dors J, Muller MC. Uma integração teórica entre psicossomática, stress e doenças crônicas da pele. *Estudos de Psicologia (Campinas)* 2007;24(2):247-56.
15. Castro MG, Andrade TMR, Muller MC. Conceito mente e corpo através da história. *Psicol Estud* 2006;11(1):39-43.

# Levantamento dos dados sorológicos das hepatites B e C em amostra da população de um hospital público de referência para tratamento de doenças infecciosas\*

## *Sample survey of hepatitis B and C in a population from a public infectious diseases hospital*

Rosane Luiza Coutinho<sup>1</sup>, Arley Pinto Caixeta<sup>2</sup>, José Tardieu Junior<sup>2</sup>, Ênio Roberto Pietra Pedroso<sup>3</sup>

\*Recebido do Hospital Eduardo de Menezes. Belo Horizonte, MG.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** O objetivo deste estudo foi identificar o número de pacientes portadores, ou em tratamento, de hepatites pelos vírus B e C em hospital público de referência para doenças infecciosas no estado de Minas Gerais.

**MÉTODO:** Trata-se de estudo observacional e transversal. O tamanho da amostra estudada foi calculado a partir dos 1776 prontuários, considerando-se a incidência populacional de 7% para hepatite B e de 2% para a hepatite C. Foram avaliados 134 prontuários, sendo nove excluídos por não preencherem os critérios de inclusão.

**RESULTADOS:** Dentre os 125 prontuários analisados, foram identificados 4 pacientes com diagnóstico de hepatite B; 29 pacientes com contato prévio com o vírus da hepatite B; e 10 indivíduos com hepatite C.

**CONCLUSÃO:** Os dados encontrados foram compatíveis com os observados no Boletim Epidemiológico das Hepatites Virais, publicado pelo Ministério da Saúde em 2010. O controle epidemiológico das hepatites virais requer ampliação da estrutura de atendimento clínico e laboratorial em todos os níveis da atenção à saúde.

**Descritores:** Diagnóstico, Frequência, Hepatite B, Hepatite C, Sorologia, Tratamento.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** This study tried to identify the number of patients with hepatitis B and C in a public hospital, reference to infectious diseases treatment in Minas Gerais, Brazil.

**METHOD:** it is an observational and cross sectional essay. The sample size was estimated from the 1776 records, considering the population incidence of 7% for hepatitis B and 2% for hepatitis C, respectively. Researchers have evaluated 134 medical records, of which 9 were excluded for not fulfilling inclusion criteria.

**RESULTS:** Among the 125 analyzed charts we identified four patients with chronic hepatitis B, 29 with prior contact with hepatitis B virus and 10 with hepatitis C.

**CONCLUSION:** Data were consistent with those observed in Viral Hepatitis Epidemic Report, published by Brazilian Ministry of Health, in 2010. The epidemiological control of viral hepatitis requires the improvement of clinical and laboratorial services at all levels of health care.

**Keywords:** Diagnosis, Frequency Hepatitis B, Hepatitis C, Serology, Treatment.

### INTRODUÇÃO

Atualmente, estima-se que existam cerca de 350 milhões de indivíduos infectados pelo vírus da hepatite B (VHB) e 170 milhões de pessoas com o vírus da hepatite C (VHC)<sup>1</sup>.

A incidência de novas infecções pelo VHB tem diminuído em muitos países desenvolvidos, devido a implementação de estratégias de imunização<sup>2,3</sup>; entretanto, as suas complicações secundárias, como câncer e morte, têm aumentado<sup>4,5</sup>.

A incidência do VHC parece estar diminuindo nos últimos anos, o que pode associar-se com a redução do uso de drogas injetáveis; uso de seringas descartáveis pelos seus usuários; ou pelo impacto das campanhas de prevenção da disseminação do vírus da imunodeficiência humana (HIV)<sup>6</sup>.

A coinfeção HIV/VHB e HIV/VHC ocorrem em número considerável e é explicada pelas vias de transmissão comuns a estes dois vírus, basicamente sexual, vertical e parenteral<sup>7</sup>. A presença do VHB ou do VHC no portador do HIV possui importância clínica, pois a coinfeção pode favorecer um pior prognóstico neste grupo de pacientes. Este achado pode ser comum em locais com elevada incidência de infecção pelo HIV, como a registrada na região metropolitana de Belo Horizonte<sup>8</sup>.

1. Médica infectologista do Hospital Eduardo de Menezes. Belo Horizonte, MG, Brasil

2. Graduando do Curso de Medicina da Faculdade de Saúde e Ecologia Humana (FASEH). Vespasiano, MG, Brasil

3. Professor Titular do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Belo Horizonte, MG, Brasil

Apresentado em 18 de junho de 2011

Aceito para publicação em 20 de setembro de 2011

Conflito de interesses: Nenhum

Endereço para correspondência:

Dra. Rosane Luiza Coutinho

Rua Sagres, 255/301 – Prado

30411-241 Belo Horizonte, MG

Fone: (31) 3334-7876

E-mail: coutinho.cih@gmail.com

O Hospital Eduardo de Menezes (HEM), uma das unidades hospitalares da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG), é um hospital de médio porte especializado no atendimento de doenças infecciosas e dermatológicas<sup>9</sup>, que atende, sobretudo, os pacientes que residem na região metropolitana de Belo Horizonte.

Este estudo teve como objetivo levantar o número de pacientes com sorologias positivas para o VHB e VHC, assim como avaliar a incidência de coinfeção pelo HIV nos pacientes admitidos neste hospital de referência estadual no tratamento de doenças infecciosas.

## MÉTODOS

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Eduardo de Menezes (HEM), pela Câmara Departamental do Departamento de Clínica Médica e pelo Colegiado do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – parecer nº 0209.0.203.000-10 realizou-se este estudo observacional e transversal com o intuito de estimar o número de casos de hepatites pelos VHB e VHC no HEM, assim como a coinfeção de tais vírus com o HIV, no período entre janeiro 2007 e dezembro de 2008.

No período do estudo, foram criados 11.176 novos prontuários no HEM, dos quais 1.776 foram destinados a pacientes admitidos para atendimento por doenças infecciosas ou por acidentes biológicos. A maioria dos novos prontuários destinava-se aos atendimentos da Dermatologia.

Os critérios de inclusão foram: 1) prontuários de pacientes com idade superior a 18 anos; 2) registro de pelo menos uma avaliação médica; 3) prontuários criados no período do estudo, para atendimento em doenças infecciosas ou após acidente biológico. Os critérios de exclusão foram: 1) ausência de registros feitos por médico ou outro profissional de saúde; 2) prontuários de pacientes da Dermatologia ou Cirurgia Geral; 3) prontuários de pacientes com idade igual ou menor que 17 anos.

A partir de revisão da literatura, a incidência estimada de hepatite B e C no HEM foi de 7% e 2%, respectivamente. Levou-se em consideração a alta prevalência de pacientes com soropositividade para o HIV na instituição avaliada, e as maiores taxas de incidência entre os coinfectados.

O tamanho da amostra estudada, baseada em nível de confiança de 95% e precisão de 5%, foram calculados a partir dos 1776 prontuários. Foram selecionados 95 prontuários para hepatite B e 30 prontuários para hepatite C, considerando-se a incidência populacional de 7% e 2%, respectivamente.

A amostra foi selecionada de modo aleatório, através do programa MatLab, em sua versão 7.0, de 2004 (MathWorks, Massachusetts, Estados Unidos). A seleção se deu através dos números fornecidos pelo programa, e sua correlação com a sequência de prontuários. Ao final do estudo, foram avaliados 134 prontuários, sendo nove excluídos.

O instrumento de avaliação utilizado foi um questionário especialmente desenvolvido para este trabalho, com 84 perguntas, que buscava identificar dados demográficos e fatores de risco para aquisição de hepatites virais (incluindo-se institucionalização em

asilos, penitenciárias ou casas de apoio), assim como os resultados de sorologias para o VHB e VHC, HIV e vírus linfocitotrófico T humano (HTLV), sinais e sintomas sugestivos de hepatopatia, resultados de ultrassonografia abdominal (USA) e biópsia hepática, o tratamento proposto, e a presença de efeitos colaterais às drogas utilizadas no tratamento.

Os testes estatísticos utilizados neste estudo foram o Qui-quadrado (Yates e Exato de Fisher) para dados categorizados, e Kruskal-Wallis para comparação de medianas. A significância estatística foi estabelecida em 5%.

Neste estudo foram utilizados os mesmos parâmetros sorológicos para confirmação de casos de hepatites virais considerados válidos pelo Boletim Epidemiológico (MS-2010), a saber: 1) para hepatite B, foram considerados casos os pacientes com pelo menos um dos seguintes marcadores sorológicos específicos reagentes: HBsAg, ou HBeAg, ou anti-HBc IgM; 2) para hepatite C, foram considerados casos os pacientes com anti-VHC positivo, em função da exigüidade de resultados de VHC-RNA na amostra estudada<sup>10,11</sup>.

## RESULTADOS

Neste estudo, foram avaliados 134 prontuários, dos quais 125 preencheram os critérios de inclusão. Dentre os 125 pacientes incluídos, foram identificados quatro pacientes com diagnóstico de hepatite B, 29 com contato prévio com o VHB (pacientes vacinados contra hepatite B com apenas Anti-HBs positivo, ou pacientes curados, com Anti-HBc positivo), e 10 com hepatite C. A maior parte dos pacientes infectados pelo VHB eram adultos com idade inferior a 35 anos. Já os pacientes infectados pelo VHC eram, em sua maioria, indivíduos com idade superior a 35 anos. Apenas um paciente da amostra analisada era institucionalizado (Tabelas 1 e 2).

Nenhum dos pacientes portadores de VHB eram coinfectados pelo HIV, mas 5 dos 10 pacientes identificados como portadores de VHC eram coinfectados pelo HIV (Tabelas 1 e 2).

Embora a população avaliada tenha sido retirada de instituição com predomínio de atendimento de soropositivos para o HIV, não foi identificado nenhum paciente coinfectado concomitantemente pelos três vírus.

O VHC-RNA foi realizado em apenas dois dos 10 pacientes com Anti-VHC positivo. Ambos os resultados foram positivos, confirmando a presença da doença nestes pacientes. Porém, a genotipagem qualitativa foi encontrada no prontuário de apenas um paciente, cujo genótipo foi o 3 (Tabela 3).

A maior parte dos pacientes era residente na Região Metropolitana de Belo Horizonte, sendo que 50% deles residiam no próprio município de Belo Horizonte.

A presença de hepatomegalia ao exame físico não foi registrada em nenhum prontuário de paciente com infecção pelo VHB, mas registrado em 20% daqueles com hepatite pelo VHC. O encontro de esplenomegalia não foi registrado em nenhum prontuário de paciente com hepatite pelo VHB, mas registrado em 30% daqueles com hepatite pelo VHC.

Somente um paciente com hepatite B e um paciente com hepatite C foram submetidos à biópsia hepática, embora quatro pacientes com hepatite C apresentassem anormalidades sugestivas de hepatopatia na ultrassonografia abdominal.

Levantamento dos dados sorológicos das hepatites B e C em amostra da população de um hospital público de referência para tratamento de doenças infecciosas

Tabela 1 – Avaliação da reatividade ao antígeno Hbs (HbsAg) em pacientes admitidos no HEM no período estudado

Características	Reagente (n = 4)		HbsAg (n = 94) Não Reagente (n = 90)		Valor de p
	n	%	n	%	
Sexo					0,30
Masculino	1	25,0	56	62,2	
Feminino	3	75,0	34	37,8	
Faixa etária (anos)					---
18 † 25	2	50,0	12	13,3	
25 † 35	1	25,0	24	26,7	
35 † 50	1	25,0	38	42,2	
50 † 65	0	0,0	11	12,2	
65 † 80	0	0,0	4	4,4	
Institucionalizado					0,99
Sim	0	0,0	5	5,6	
Não	4	100,0	69	76,7	
HIV					0,13
Sim	0	0,0	40	44,4	
Não	4	100,0	47	52,2	
Exposição					0,99
Sim	2	50,0	37	41,1	
Não	0	0,0	7	7,8	
Acidente perfuro-cortante					0,99
Sim	1	25,0	15	16,7	
Não	1	25,0	22	24,4	
Anti-VHC +					0,99
Sim	0	0,0	10	11,1	
Não	4	100,0	74	82,2	

HbsAg = Antígeno de superfície do vírus da hepatite B; HIV = vírus da imunodeficiência humana; VHC = vírus da hepatite C.

Tabela 2 – Avaliação da reatividade ao vírus da hepatite C em pacientes admitidos no HEM no período do estudo.

Características	Reagente (n = 10)		Anti-VHC (n = 101) Não Reagente (n = 91)		Valor de p
	n	%	n	%	
Sexo					0,75
Masculino	5	50,0	51	56,0	
Feminino	5	50,0	40	44,0	
Faixa etária (anos)					---
18 † 25	1	10,0	12	13,2	
25 † 35	2	20,0	27	29,7	
35 † 50	3	30,0	40	44,0	
50 † 65	3	30,0	8	8,8	
65 † 80	1	10,0	3	3,3	
Institucionalizado					0,49
Sim	1	10,0	4	4,4	
Não	8	80,0	73	80,2	
HIV					0,99
Sim	5	50,0	33	36,3	
Não	0	0,0	2	2,2	
Exposição					0,99
Sim	7	70,0	42	46,2	
Não	0	0,0	7	7,7	
Acidente perfuro-cortante					0,69
Sim	2	20,0	20	22,0	
Não	5	50,0	22	24,2	

Anti-VHC = anticorpo contra o vírus da hepatite C; HIV = vírus da imunodeficiência humana.

Tabela 3 – Comparação das características da hepatite B e C em pacientes admitidos no HEM no período do estudo.

Identificação	Hepatite B (n = 4)		Hepatite C (n = 10)	
	n	%	N	%
Sexo				
Masculino	1	25	5	50
Feminino	3	75	5	50
Escolaridade (anos)				
Nenhuma	0	0	0	0
1 a 3	0	0	6	60
4 a 7	1	25	0	0
8 a 11	1	25	1	10
≥ 12	1	25	0	0
Município onde reside				
Belo Horizonte	2	50	3	30
Região Metropolitana	2	50	4	40
Outras cidades	0	0	3	30

Tabela 4 – Comparação de características clínicas e laboratoriais entre pacientes com hepatite B e C admitidos no HEM no período do estudo.

Sinais	Hepatite B (n = 4)		Hepatite C (n = 10)	
	n	%	N	%
Hepatomegalia				
Sim	0	0	2	20
Não	3	75	5	50
Esplenomegalia				
Sim	0	0	3	30
Não	3	75	2	20
Valor TGO				
Normal	3	75	3	43
Alterado	0	0	4	57
Valor TGP				
Normal	1	50	1	14
Alterado	2	25	6	86
Ultrassom abdominal				
Normal	2	50	1	10
Alterado	1	25	4	40
Não realizado	1	25	5	50
Biópsia hepática				
Normal	0	0	0	0
Alterado	1	25	1	10
Não realizado	3	75	9	90

TGO = transaminase glutâmico oxalacética; TGP = transaminase glutâmico pirúvica.

## DISCUSSÃO

A média de idade dos pacientes com diagnóstico de hepatite B foi de 28 anos, semelhante à identificada no Boletim Epidemiológico<sup>11</sup>, onde 53% dos casos de hepatite B foram diagnosticados entre os 20 e 39 anos de idade.

Foram considerados pacientes com hepatite B aqueles com HBsAg positivos, embora existam críticas a este critério. Pereira e col.<sup>13</sup>, em estudo populacional multicêntrico, mostraram que entre 10% a 25% dos pacientes com HBsAg também possuem AntiHbs positivo. Desta forma, considerar que o Anti-HBs po-

sitivo exclui a infecção crônica pelo VHB pode ser interpretação equivocada. Contudo, pela dificuldade na obtenção de resultados de VHB-DNA na amostra populacional estudada, optou-se por considerar caso de hepatite B o paciente com HbsAg positivo<sup>13</sup>.

Considerou-se caso de hepatite C o paciente com Anti-VHC positivo. Sabe-se que os infectados com o VHC desenvolvem anticorpos para várias proteínas virais, estruturais ou não estruturais. A detecção de anticorpos para o VHC é o método mais fácil para a identificação de pacientes que estão ou estiveram infectados. Não é possível por esse método, contudo, diferenciar os que são portadores daqueles infectados e dos que depuraram o vírus<sup>14</sup>. Logo, foram considerados casos os pacientes com anti-VHC positivo, em função da exigüidade de resultados de VHC-RNA na amostra estudada.

Dentre os quatro pacientes positivos, um fez o diagnóstico imediatamente após um acidente biológico com agulha (teste sorológico inicial, no próprio dia do acidente). Não havia informações nos prontuários dos outros três pacientes sobre o motivo da investigação sorológica.

A média de idade dos pacientes com diagnóstico de hepatite C foi de 46 anos, semelhante à identificada no Boletim Epidemiológico<sup>5</sup>, onde 35% dos casos de hepatite C estavam na faixa etária compreendida entre 40 e 49 anos.

Dos pacientes com hepatite C, dois deles apresentavam como fator de risco para aquisição da infecção o uso de drogas venosas, sendo que um deles que fazia uso de drogas intravenosas e era institucionalizado (penitenciária).

Embora o HEM seja uma instituição especializada no atendimento dos pacientes soropositivos para o HIV, não foram identificados casos de pacientes coinfectados pelo VHB e HIV, ou VHB e VHC simultaneamente.

Dentre os pacientes com diagnóstico de hepatite C, 50% (5/10) eram coinfectados com o HIV, mas nenhum dos 10 pacientes com diagnóstico de hepatite C era coinfectado pelo VHB.

Dentre os 10 pacientes com hepatite C um era profissional da área da saúde, tendo procurado o HEM em decorrência de um acidente biológico com agulha (teste sorológico inicial, no próprio dia do acidente).

Dentre os 10 pacientes com Anti-VHC positivos, apenas dois fizeram o PCR para identificação do RNA do VHC, com confirmação do diagnóstico. Em um dos dois pacientes observados, identificou-se o VHC de genótipo 3. No prontuário do outro paciente constava-se apenas que o resultado havia sido positivo, contudo não foi registrado o genótipo, e não havia cópia no prontuário do resultado.

Os pacientes com Anti-VHC positivo apresentavam baixa escolaridade, sendo que 60% dos positivos tinham de um a três anos de escolaridade.

Dentre os quatro pacientes identificados com hepatite B, apenas três possuíam registros de transaminases oxalacética (SGOT) e pirúvica (SGPT) em seus prontuários. Os valores de SGOT encontravam-se dentro da normalidade nos três pacientes testados, enquanto os de SGPT encontravam-se elevados em dois e normais no terceiro paciente testado.

Observou-se entre os quatro pacientes com hepatite B, que os três testados para SGOT e SGPT foram submetidos à ul-

trassonografia abdominal, sendo que um apresentava alteração hepática, com fígado de dimensões diminuídas. Este paciente apresentava também elevação dos níveis de SGPT, entretanto, a biópsia hepática não foi realizada, em função da presença de plaquetopenia. Não foi encontrado relato de tratamento no prontuário deste paciente.

Dos 10 pacientes identificados com hepatite C, sete tiveram registro de SGOT e SGPT nos prontuários, sendo que quatro apresentavam níveis séricos alterados destas enzimas, enquanto dois apresentavam SGPT elevado e SGPT normal.

A ultrassonografia abdominal foi realizada em cinco dos sete pacientes com transaminases alteradas. A alteração hepática foi assinalada em duas das cinco ultrassonografias realizadas.

A biópsia hepática foi realizada em apenas um dos dois pacientes com alteração hepática ao ultrassom, tendo como resultado METAVIR A2F2. Este foi o único paciente a receber tratamento. O paciente tratado era portador do VHC do genótipo 3, tendo recebido interferon peguilado alfa 2a e ribavirina por 24 semanas.

## CONCLUSÃO

A frequência estimada de hepatites B e C observada neste estudo foram de 3,2% e de 8%, respectivamente. A frequência de sorologias positivas para hepatite B no HEM é compatível com os dados da literatura, que apontam o Brasil como país de prevalência para a população geral intermediária da doença, entre 2% a 8%. É bastante inferior, entretanto, à prevalência esperada para um hospital de referência no tratamento de síndrome da imunodeficiência adquirida, em função da maior prevalência do VHB nesta população.

A frequência de sorologias positivas para hepatite C no HEM está acima do registrado no Boletim Epidemiológico e nos dados da literatura, onde a prevalência de hepatite C oscila em torno de 2% para a população geral. Na população estudada neste trabalho, 50% (5/10) dos pacientes era coinfectada pelo VHC e HIV. O grande número de coinfectados, e a possível maior exposição aos fatores de risco, podem justificar esta frequência aumentada na instituição avaliada.

As hepatites virais representam importante problema de saúde pública. Porém, a ausência de padronização do atendimento, as limitações de recursos para propedêutica, e as dificuldades de acesso ao tratamento são problemas comuns na maioria dos centros de atendimento de hepatites virais no país.

O controle epidemiológico das hepatites virais exige a instituição de medidas de organização do sistema de saúde capazes de enfrentar uma epidemia de grande extensão, que possui repercussões anátomo-funcionais significativas. Requer, ainda, que todos os níveis da atenção à saúde, desde o nível primário às ações quaternárias representadas pelo transplante de órgãos, estejam conectados entre si. Este comprometimento parece ainda tímido. O controle da epidemia pelos VHB e VHC requer ajustes importantes, que incluem maior financiamento público para as áreas de diagnóstico, tratamento, controle e educação para a saúde no que se relaciona às hepatites virais.

## REFERÊNCIAS

1. Wasley A, Grytdal S, Gallagher K. Surveillance for acute viral hepatitis--United States, 2006. *MMWR Surveill Summ* 2008;57(2):1-24.
2. Rantala M, van de Laar MJ. Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe - a review. *Euro Surveill* 2008;13(21):1-8.
3. Goma AI, Khan SA, Toledano MB, et al. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2008;14(27):4300-8.
4. Neau D, Winnock M, Galpérine T, et al. Isolated antibodies against the core antigen of hepatitis B virus in HIV-infected patients. *HIV Med* 2004;5(3):171-3.
5. Nyirenda M, Beadsworth MB, Stephany P, et al. Prevalence of infection with hepatitis B and C virus and coinfection with HIV in medical inpatients in Malawi. *J Infect* 2008;57(1):72-7.
6. McNabb SJ, Jajosky RA, Hall-Baker PA, et al. Summary of notifiable diseases--United States, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;54(53):1-92.
7. Souza MG, Passos ADC, Machado AA, Figueiredo JFC, Esmeraldino LE. Co-infecção HIV e vírus da hepatite B: prevalência e fatores de risco. *Rev Soc Bras Med Trop* 2004;37(5):391-5.
8. Boletim Epidemiológico das Hepatites Virais. Ministério da Saúde, Brasília, Brasil, 2010. [http://www.aids.gov.br/sites/default/files/boletim\\_hepatites\\_final.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/boletim_hepatites_final.pdf) Acesso em: 15 de novembro de 2010.
9. Hoofnagle JH. Hepatitis C: the clinical spectrum of disease. *Hepatology* 1997;26(Suppl 1):15-20.
10. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. *Semin Liver Dis* 2000;20(1):1-16.
11. Monteiro MRCC, Passos ADC, Figueiredo JFC, et al. Estudo sorológico epidemiológico do HCV entre usuários de um Centro de Testagem para o HIV. *Rev Soc Bras Med Trop* 2000;33(5):437-40.
12. Programa Nacional para a Prevenção para a prevenção e o Controle das Hepatites Virais – Manual de aconselhamento em Hepatites Virais. Ministério da Saúde, Brasília, 2005. [http://bvsmms.saude.gov.br/bvsm/politicas/hepatites\\_aconselhamento.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvsm/politicas/hepatites_aconselhamento.pdf). Acesso em 15 de novembro de 2010.
13. Pereira LM, Martelli CM, Merchán-Hamann E, et al. Population-based multicentric survey of hepatitis B infection and risk factor differences among three regions in Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 2009;81(2):240-7.
14. François M, Dubois F, Brand D, et al. Prevalence and significance of hepatitis C virus (HCV) viremia in HCV antibody-positive subjects from various populations. *J Clin Microbiol* 1993;31(5):1189-93.

# Sepse associada ao cateter venoso central em pacientes adultos internados em unidade de terapia intensiva\*

*Central venous catheter-related sepsis in adult patients admitted to intensive care unit*

Alexandre Baggio Todeschini<sup>1</sup>, Fabiana Schuelter-Trevisol<sup>2</sup>

\*Recebido do Curso de Medicina da Universidade Sul Catarinense. Tubarão, SC.

- Parte do trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Medicina da UNISUL 2009.

## RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A sepsé é uma importante causa de óbitos em unidades de terapia intensiva (UTI). Pacientes que utilizam cateter venoso central apresentam risco elevado para desenvolver sepsé, pois é porta de entrada para que micro-organismos atinjam a circulação sanguínea. O objetivo deste estudo foi estabelecer o perfil epidemiológico dos casos de sepsé em pacientes adultos internados na UTI em um hospital escola no Sul do Brasil.

**MÉTODO:** Estudo epidemiológico com delineamento transversal. Foram revisados os prontuários de pacientes notificados pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar como sepsé associada ao uso de cateter venoso central em UTI entre os anos de 2002 e 2009. Os dados coletados incluíram os perfis demográficos e clínicos dos casos de sepsé.

**RESULTADOS:** Dos 83 casos avaliados, 44 evoluíram para óbito, sendo 63,9% homens. A média de idade foi de 48,6 ± 21,6 anos. O tempo médio de internação foi de 19,8 dias, a comorbidade mais prevalente foi diabetes *mellitus* (34,8%) e a principal causa de internação foi politraumatismo (44,6%). Entre os casos de sepsé confirmada por hemocultura o agente mais frequentemente isolado foi *Staphylococcus coagulase negativa*.

**CONCLUSÃO:** No período estudado houve 83 casos de sepsé associada ao cateter venoso central, sendo que apenas 49,4% foram confirmados laboratorialmente. O perfil predominante era de homens adultos jovens, e a principal causa de internação foi o

politraumatismo. Do total 53% faleceram e a principal bactéria isolada foi o *Staphylococcus coagulase negativa* (58,5%).

**Descritores:** Cateter venoso central, Infecção hospitalar, Sepsé, Unidades de terapia intensiva.

## SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Sepsis is an important cause of death in the intensive care unit (ICU). Patients using central venous catheter present high risk for developing sepsis, because it is the gateway for microorganisms to reach the bloodstream. The objective of this study was to establish the epidemiological profile of sepsis cases in adult patients admitted to the ICU at a teaching hospital in southern Brazil.

**METHOD:** Cross-sectional epidemiological study. Medical records of patients have been reviewed and reported as being central venous catheter-related sepsis by the Hospital Infection Control Committee, between 2002 and 2009. The collected data included patients' demographic and clinical profiles and laboratory-confirmed sepsis cases.

**RESULTS:** Forty-four of the 83 evaluated patients died, and 63.9% were men. The mean age was 48.6 ± 21.6 years. The mean hospital stay was 19.8 days, the most prevalent comorbidity was diabetes mellitus (34.8%) and the leading cause of hospitalization was polytrauma (44.6%). Among the laboratory-confirmed sepsis cases by blood culture, the most frequently isolated agent was the coagulase-negative Staphylococci.

**CONCLUSION:** During the studied period there were 83 central venous catheter-related sepsis cases, and only 49.4% were laboratory-confirmed. Patients were predominantly young adult men, polytrauma was the major cause of hospitalization and 53% of them have died. Coagulase-negative Staphylococci (58.5%) was the most common isolated bacteria.

**Keywords:** Central venous catheter, Intensive care unit, Nosocomial infection, Sepsis.

## INTRODUÇÃO

A sepsé refere-se à presença de infecção associada a manifestações sistêmicas, ou seja, é um processo de resposta inflamatória sistêmica à infecção<sup>1</sup>. Essa desordem prolonga o tempo de internação em unidades de terapia intensiva (UTI), além de elevar os custos hospitalares<sup>2</sup>. Embora, entre as infecções hospitalares, a sepsé não seja a mais frequentemente encontrada, sabidamente é responsá-

1. Graduado do Curso de Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL). Tubarão, SC, Brasil

2. Doutora em Ciências da Saúde pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Mestre em Saúde Coletiva pela Universidade Sul Catarinense (UNISUL). Professora do Curso de Medicina e do Mestrado em Ciências da Saúde da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL). Tubarão, SC, Brasil

Apresentado em 04 de julho de 2011

Aceito para publicação em 28 de setembro de 2011

Conflitos de interesses: Nenhum - Fontes de fomento: Nenhuma

Endereço para correspondência:

Dra. Fabiana Schuelter-Trevisol

Av. José Acácio Moreira 787 – Bairro Dehon

88704-900 Tubarão, SC.

Fones: (48) 3622-1442 / 3631-7239

E-mail: fabiana.trevisol@unisul.br ou fastrevisol@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

vel por um aumento da morbimortalidade dos pacientes, principalmente entre aqueles em situações críticas e com comorbidades associadas<sup>3</sup>. Os óbitos observados em pacientes com sepse são mais comuns entre aqueles com idade avançada, nos que há desenvolvimento de patógenos na hemocultura, como *Staphylococcus aureus* meticiclino-resistentes e os portadores de doenças crônicas<sup>4</sup>.

O cateter venoso central (CVC) é uma importante porta de entrada para que micro-organismos possam atingir a corrente sanguínea causando, então, a bacteremia, fator que também se relaciona à permanência prolongada nas UTI, elevando ainda mais a morbimortalidade desses pacientes<sup>5,6</sup>. Quando há bacteremia, os agentes mais frequentemente isolados são *Pseudomonas aeruginosa*<sup>5,7</sup> e *Staphylococcus coagulase negativa*<sup>6</sup>. Na ponta do CVC a bactéria mais frequentemente encontrada é o *Staphylococcus coagulase negativa*, sendo que o segundo agente mais prevalente é o *Staphylococcus aureus*<sup>6,8</sup>. *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Candida albicans* são outros patógenos envolvidos<sup>9</sup>.

O objetivo deste estudo foi estabelecer o perfil epidemiológico dos casos de sepse, tanto diagnosticados clinicamente, quanto os confirmados laboratorialmente em pacientes adultos internados na UTI em um hospital escola no Sul do Brasil.

## MÉTODO

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL) sob registro 09.112.4.01 III, realizou-se este estudo epidemiológico com delineamento transversal em hospital escola na Região Sul de Santa Catarina. Foram revisados prontuários de pacientes com diagnóstico de sepse que utilizaram CVC, internados entre 2002 e 2009. Os casos foram selecionados a partir dos registros da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) institucional e os dados do prontuário foram coletados do *software* TASY ou no setor de arquivamento de prontuários médicos, sendo incluídos os pacientes com diagnóstico de sepse clínica ou laboratorialmente confirmada por hemocultura que preencheram todas as variáveis da ficha de coleta de dados. Para a realização das hemoculturas foi utilizado um método semiautomatizado contendo três meios de cultura: ágar chocolate, MacConkey e Sabouraud.

Foram excluídos os pacientes com internação no ano de 2003, pois os prontuários não foram encontrados. Os dados coletados foram transferidos para uma ficha especialmente elaborada para esse fim, na qual constavam as variáveis de interesse (dados demográficos, clínicos e laboratoriais). A densidade de infecção hospitalar, conforme determinada pela CCIH da instituição estudada, é obtida através do quociente entre o número de infecções hospitalares diagnosticadas no período estudado pelo somatório dos dias em que os pacientes permaneceram internados durante o mesmo período, multiplicados por mil. Para a densidade de incidência de infecção associada ao CVC, o resultado é o quociente entre o número de infecções associadas ao CVC pela somatória de dias nos quais os pacientes fizeram uso do CVC, multiplicado por mil.

A tabulação dos dados foi feita no programa Epidata versão 3.1 e a análise estatística foi realizada com auxílio do software SPSS versão 16.0. Utilizou-se a epidemiologia descritiva para a apre-

sentação dos dados. A associação entre as variáveis de interesse foi avaliada pelo teste de Qui-quadrado ou Exato de Fisher, quando apropriado, com intervalo de confiança de 95%. Foi utilizado ANOVA de uma via para comparação entre médias.

## RESULTADOS

No período do estudo foram encontrados 83 registros de pacientes com sepse associada ao CVC na UTI. Destes, 41 (49,4%) tiveram, além do diagnóstico clínico, confirmação laboratorial. Quanto ao perfil demográfico e clínico dos pacientes, 53 (63,9%) eram homens e a média de idade foi de 48,6 ± 21,6 anos, variando entre 14 e 90 anos. O tempo médio de internação foi de 19,8 ± 11,3 dias, com uma variação entre 3 e 52 dias. A principal causa de internação na UTI foi o politraumatismo (44,6%), seguido das doenças cardiovasculares (30,1%) e pós-operatório (10,8%). Houve associação estatisticamente significativa entre politraumatismo e o sexo masculino ( $p = 0,001$ ). A comorbidade mais comumente encontrada foi diabetes *mellitus* (19,3%), e as demais são apresentadas na tabela 1.

Tabela 1 – Comorbidades apresentadas pelos pacientes com sepse internados na UTI entre 2002 e 2009.

Comorbidades	Nº	%
Diabete <i>mellitus</i>	16	19,3
Insuficiência cardíaca	14	16,9
Hipertensão arterial sistêmica	12	14,5
DPOC	8	9,6
Insuficiência renal	2	2,4
Neoplasia	1	1,2
Outros	21	25,3
Sem comorbidade	38	45,8

DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica.

Entre os casos de sepse diagnosticados no período estudado, 23 (27,7%) apresentavam apenas uma comorbidade, 15 (18,1%) tinham duas comorbidades e 7 (8,4%) tinham três ou mais comorbidades. Não houve associação estatisticamente significativa entre o número de comorbidades associadas e morte no período de internação ( $p = 0,08$ ).

A taxa de mortalidade geral foi de 53%, sendo que destes, 25 (56,8%) eram do sexo masculino. A média de idade dos pacientes que morreram foi de 53,6 anos, sendo maior do que aqueles que tiveram alta hospitalar ou foram transferidos de hospital, que tiveram uma média de 43 anos ( $p = 0,02$ ).

Entre os 41 (49,4%) resultados positivos das hemoculturas realizadas para confirmar o diagnóstico de sepse, os micro-organismos encontrados foram *Staphylococcus coagulase negativa* (58,5%), *Streptococcus spp* (4,9%), *Klebsiella pneumoniae* produtora de  $\beta$ -lactamase de amplo espectro (ESBL) (7,3%) e não produtora de ESBL (12,2%), *Enterobacter* produtora de ESBL (4,9%) e não produtora de ESBL (2,4%), *Staphylococcus aureus* (4,9%), *Acinetobacter* (2,4%) e *Providencia spp* (2,4%).

Foram utilizados antibacterianos para o tratamento da sepse, incluindo diferentes associações. Dos 83 pacientes avaliados, 16 (19,3%) utilizaram somente um antibacteriano, 24 (28,9%) utilizaram dois, 17 (20,5%) utilizaram três, 9 (10,8%) receberam

quatro, 17 (20,5%) utilizaram cinco ou mais antibacterianos diferentes durante o tempo de permanência na UTI. A tabela 2 apresenta os tipos de antibacterianos usados separadamente.

Tabela 2 – Antimicrobianos utilizados durante a internação dos pacientes com sepse na UTI no período de 2002 a 2009

Antimicrobianos	Nº	%
Vancomicina	41	49,4
Imipenem	32	38,6
Piperacilina	30	36,1
Ampicilina + sulbactam	20	24,1
Clindamicina	20	24,1
Cefotaxima	18	21,7
Cefazolina	17	20,5
Ciprofloxacino	14	16,9
Metronidazol	11	13,3
Ceftazidima	10	12,0
Gentamicina	10	12,0
Amicacina	7	8,4
Levofloxacino	4	4,8
Cefepima	3	3,6
Ceftriaxona	3	3,6
Outros*	5	1,2

\*Outros: norfloxacino, sulfametoxazol + trimetoprima, azitromicina, amoxicilina e teicoplanina.

Entre os casos de sepse confirmada por hemocultura, 100% realizaram teste de sensibilidade a antimicrobianos (TSA), e algumas bactérias isoladas apresentaram resistência, em 26,8% dos casos, ao antibacteriano que estava sendo administrado empiricamente na UTI: imipenem em três pacientes, ciprofloxacina em dois, clindamicina, cefalexina, norfloxacino, amicacina, cefepime e ampicilina associada ao sulbactam com uma ocorrência cada.

A densidade de infecção hospitalar na UTI adulto do referido hospital e a densidade de infecção hospitalar associada ao CVC está apresentada no gráfico 1.

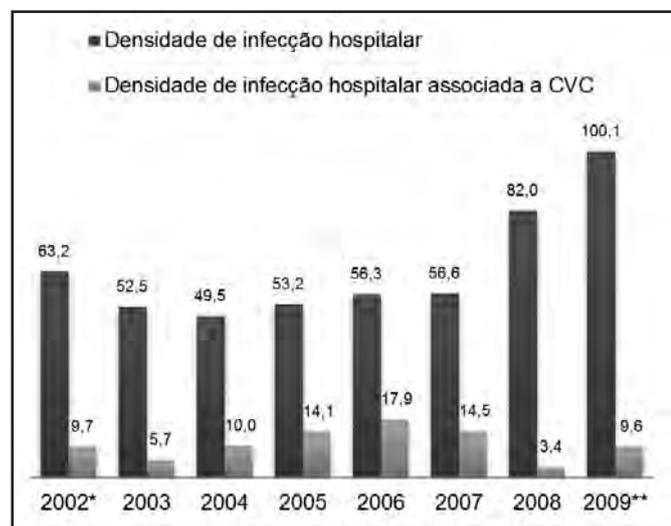


Gráfico 1 – Densidade de infecção hospitalar e associada ao CVC entre os pacientes internados em UTI, entre 2002 e 2009.

\*Densidade avaliada somente no período do segundo semestre.

\*\* Densidade avaliada somente no período do primeiro semestre.

Entre os pacientes estudados, todos realizaram hemograma, sendo que 66 (79,5%) apresentaram leucocitose (contagem de leucócitos > 12.000/mm<sup>3</sup>), 16 (19,3%) não apresentaram alteração na contagem de leucócitos e apenas um (1,2%) apresentou leucopenia (contagem de leucócitos < 4.000/mm<sup>3</sup>).

Não houve associação estatisticamente significativa entre sepse clínica ou laboratorialmente confirmada com leucocitose ( $p = 0,2$ ) e contagem de bastões ( $p = 0,7$ ).

## DISCUSSÃO

No presente estudo os casos de sepse predominaram entre homens adultos jovens com média de idade de 48,6 anos. Em estudo europeu<sup>10</sup>, a média de idade dos pacientes com sepse foi de 60,5 anos, e, em um trabalho realizado em Recife<sup>11</sup> a média de idade foi de 68,8 anos. Essa diferença pode ser atribuída pelas características do hospital estudado, que é um hospital regional no sul de Santa Catarina em uma cidade que fica as margens da BR-101. A principal causa de internação na UTI foi o politraumatismo secundário a acidentes automobilísticos. Em estudo de *coorte* prospectiva realizada em 71 UTI em Brasília (DF)<sup>5</sup>, observaram-se somente infecções da corrente sanguínea em pacientes que utilizaram CVC, semelhante ao presente estudo, e a média de idade dos pacientes foi de 48 ± 20,5 anos.

Um estudo realizado por Hugonnet e col.<sup>12</sup> mostrou que a principal causa na admissão é infecciosa (38,7%), seguida de distúrbios cardiovasculares (24,2%) e pulmonares (17,7%). Já Öncü e col.<sup>13</sup> verificaram que a causa principal de internação na UTI foram doenças cardiorrespiratórias (27%), pós-operatório (25%) e traumatismo (24%).

No estudo de Sales Jr e col.<sup>7</sup> as principais comorbidades descritas foram as doenças cardiovasculares (IC 18,4%), pulmonares (DPOC 25,7%) e metabólicas (DM 23,6%). No estudo de Koury, Lacerda e Barros Neto e col.<sup>11</sup> as principais comorbidades foram HAS (34,9%) e DM (28,3%). Esses achados foram semelhantes aos encontrados no presente estudo, em que a DM (18,3%), IC (16,9%) e HAS (14,46%) foram as comorbidades mais prevalentes. Segundo o trabalho de Vincent e col.<sup>10</sup> a DM e IC são comorbidades associadas à alta mortalidade nos pacientes sépticos.

Nos Estados Unidos a prevalência de sepse é maior entre as mulheres e há um predomínio em pacientes negros. Esta doença constitui a principal causa de morte nas UTI<sup>14,15</sup>. Em contrapartida, observa-se no Brasil um predomínio de sepse em pacientes brancos e, contrariamente aos EUA, a prevalência é maior em homens, mas a mortalidade ainda é maior em negros<sup>7</sup>. Neste estudo observou-se que os pacientes do sexo masculino (63,9%) tiveram mais comumente infecção da corrente sanguínea, sendo que a cor da pele dos pacientes não foi avaliada, mas pressupõe-se, pelas características da região em estudo, que há predomínio de brancos. A taxa de mortalidade encontrada foi de 53%, sendo que, do número total de óbitos, a população masculina representou 56,8%. Em análise realizada em UTI de 65 hospitais, observou-se uma mortalidade global de sepse foi de 46,6%, sendo que em 55,6% foi relacionada a quadros de bacteremia<sup>7</sup>. Contudo, é importante ressaltar que no presente estudo não se comprovou que a causa do óbito foi a sepse ou se esta foi só mais um fator contribuinte para a ocorrência do óbito, uma vez que o método utilizado não permitiu determinar as causas de morte em cada paciente individualmente estudado.

A sepse confirmada laboratorialmente ocorreu em 49,4% dos casos de infecção primária de corrente sanguínea, resultado diferente de estudo realizado na Suíça<sup>12</sup>, no qual somente em 29,2% pacientes foi possível o isolamento do germe causador da infecção da corrente sanguínea. O CVC é um importante fator de risco para infecção primária da corrente sanguínea e, diferente do trabalho realizado por Hugonnet e col.<sup>12</sup>, em que somente alguns pacientes utilizaram acesso venoso central, toda a população do presente estudo utilizou o CVC. A infecção da corrente sanguínea associada ao CVC (30%) representou o segundo maior risco de infecção hospitalar em uma pesquisa que abrangeu 55 UTI em oito países, perdendo somente para pneumonia associada à ventilação mecânica (41%)<sup>16</sup>. Os motivos pelos quais somente em 50% casos houve confirmação laboratorial pode ser explicado por coleta inadequada de sangue, armazenamento inadequado da amostra, uso de antibioticoterapia antes da coleta de sangue ou realmente não haver bacteremia.

O agente mais comum encontrado na cultura sanguínea é variável, dependente do local em estudo. No presente estudo, as bactérias mais frequentemente isoladas nas hemoculturas foram *Staphylococcus coagulase negativa* (58,5%), *Klebsiella pneumoniae* não ESBL (12,2%) e produtora de ESBL (7,3%), concordando com os estudos de Diener, Coutinho e Zoccoli<sup>17</sup> e de Hugonnet e col.<sup>12</sup> que encontraram o *Staphylococcus coagulase negativa* como o germe mais frequente nas hemoculturas, 65,8% e 63,64%, respectivamente. Koury, Lacerda e Barros Neto<sup>11</sup> também encontraram esse mesmo agente em 17,4% das hemoculturas realizadas, e infecção por *Klebsiella pneumoniae* representou um total de 8,4%. Já Mesiano, Merchán-Hamann<sup>5</sup> encontraram, em seu estudo, que o *Staphylococcus aureus* (35%) e a *Pseudomonas aeruginosa* (32,5%) foram os agentes etiológicos mais comumente responsáveis pelos casos de sepse, sendo que o *Staphylococcus coagulase negativa* representou apenas 7,5% do total de casos. Já em uma pesquisa de âmbito nacional<sup>7</sup>, o agente mais comum nas hemoculturas foi a *Pseudomonas aeruginosa*, seguido do *Staphylococcus metiocilino-resistentes*. Provavelmente, as diferenças nos estudos quanto ao agente etiológico mais prevalente pode ser atribuída à diferente colonização das UTI por patógenos resistentes à terapia antibacteriana utilizada naquele ambiente hospitalar específico.

Observou-se que na UTI estudada está ocorrendo um aumento das infecções hospitalares, conforme evidenciado na distribuição da densidade de infecção hospitalar no referido hospital. Porém, as infecções pelo CVC não apresentaram aumento proporcional. O uso abusivo de antimicrobianos gera um processo de seleção natural dos micro-organismos, em que somente cepas resistentes não são destruídas, contribuindo para o aumento de infecções hospitalares<sup>18,19</sup>. Contudo, principalmente na UTI, por ser um setor com pacientes críticos, o uso empírico de antimicrobianos é recomendado, haja vista a gravidade dos casos e o desfecho não favorável encontrado neste estudo.

Entre as limitações da presente investigação destacam-se o delineamento utilizado, uma vez que estudos transversais não permitem avaliar a causalidade, já que exposição e desfecho são avaliados num só momento. O fato de se extrair dados de banco secundário (prontuário) impossibilita o acesso a algumas variáveis e há perdas de alguns pacientes. Além disso, não houve permissão de acesso aos protocolos de escolha de antimicrobianos para uso em UTI. Contudo, esta investigação permitiu alcançar os objetivos propostos, no intuito de se conhecer a realidade local e compará-la com outras realidades. Com base nos dados coletados é possível concluir que entre 2002

e 2009 houve 83 casos de sepse associada ao cateter venoso central, sendo 50,6% diagnosticados clinicamente e 49,4% confirmados laboratorialmente. Os pacientes apresentaram média de idade de 48,6 anos, predominância do gênero masculino (63,9%), a principal causa de internação foi o politraumatismo (44,6%) e a comorbidade mais frequente foi diabetes *mellitus* (19,3%). Entre os casos, 53% faleceram e a principal bactéria isolada nas hemoculturas foi o *Staphylococcus coagulase negativa*.

## REFERÊNCIAS

- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36(1):296-327.
- Blot SI, Depuydt P, Annemans L, et al. Clinical and economic outcomes in critically ill patients with nosocomial catheter-related bloodstream infections. *Clin Infect Dis* 2005;41(11):1591-8.
- Esen S, Leblebicioglu H. Prevalence of nosocomial infections at intensive care units in Turkey: a multicentre 1-day point prevalence study. *Scand J Infect Dis* 2004;36(2):144-8.
- Guidet B, Aegerter P, Gauzit R, et al. Incidence and impact of organ dysfunctions associated with sepsis. *Chest* 2005;127(3):942-51.
- Mesiano ER, Merchán-Hamann E. Bloodstream infections among patients using central venous catheters in intensive care units. *Rev Lat Am Enfermagem* 2007;15(3):453-9.
- Basile-Filho A, Castro PTO, Pereira Júnior GA, et al. Sepse primária, relacionada ao cateter venoso central. *Medicina* 1998;31:363-8.
- Sales Jr JAL D, David CM, Hatum R, et al. Sepse Brasil: estudo epidemiológico da sepse em unidades de terapia intensiva brasileiras. *Rev Bras Terap Intensiva* 2006;18(1):9-17.
- Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *MMWR* 2002;51(No. RR-10):1-29.
- Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2001;32(9):1249-72.
- Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;34(2):344-53.
- Koury JC, Lacerda HR, Barros Neto AJ. Características da população com sepse em unidade de terapia intensiva de hospital terciário e privado da cidade do Recife. *Rev Bras Ter Intensiva* 2006;18(1):52-8.
- Hugonnet S, Sax H, Eggimann P, et al. Nosocomial bloodstream infection and clinical sepsis. *Emerg Infect Dis* 2004;10(1):76-81.
- Öncü S, Özsüt H, Yildirim A, et al. Central venous catheter related infections: risk factors and the effect of glycopeptides antibiotics. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2003;2(1):1-6.
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348(16):1546-54.
- Chaboyer W, Thalib L, Foster M, et al. Predictors of adverse events in patients after discharge from the intensive care unit. *Am J Crit Care* 2008;17(3):255-63.
- Rosenthal VD, Maki DG, Salomao R, et al. Device-associated nosocomial infections in 55 intensive care units of 8 developing countries. *Ann Intern Med* 2006;145(8):582-91.
- Diener JR, Coutinho MS, Zoccoli CM. Central venous catheter-related infections in critically ill patients. *Rev Ass Med Bras* 1996;42(4):205-14.
- Peres-Bota D, Rodriguez H, Dimopoulos G, et al. Are infections due to resistant pathogens associated with a worse outcome in critically ill patients? *J Infect* 2003;47(4):307-16.
- Pittet D. Infection control and quality health care in the new millennium. *Am J Infect Control* 2005;33(5):258-67.

# 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<sup>1</sup>, Mariane Rodrigues Wanderley<sup>1</sup>, Giovanni Bady Casseb<sup>2</sup>, Marcelus Antonio Motta Prado de Negreiros<sup>3</sup>

\*Recebido da Fundação Hospital do Acre (FUNDHACRE), Rio Branco, AC.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A leptospirose é uma doença infecciosa febril, sistêmica, aguda, causada por bactérias do gênero *Leptospira*, que infectam, além do homem, animais domésticos e silvestres. Afeta tanto a população urbana quanto a rural em países com clima tropical, subtropical ou temperado, exibindo claro caráter sazonal em regiões tropicais, em que o período chuvoso do ano é marcado por uma alta da incidência. O objetivo deste estudo foi descrever os casos de leptospirose para traçar os perfis epidemiológicos de tais pacientes acometidos pela bactéria e abordados na instituição em estudo.

**MÉTODO:** Estudo retrospectivo, realizado através de consultas semanais às fichas de notificação preenchidas pelo médico com os dados do paciente durante outubro de 2010 a fevereiro de 2011.

**RESULTADOS:** Vinte e quatro pacientes foram notificados no período estudado. Houve prevalência do sexo masculino. A média de idade foi de 26,8 anos. A maioria dos pacientes (70,83%) era procedente da zona urbana de Rio Branco.

**CONCLUSÃO:** A leptospirose, em sua fase inicial, anictérica, pode ser confundida com várias doenças infecciosas, incluindo gripe, dengue e resfriado. As elevações dos índices pluviométricos aumentam consideravelmente a sua frequência, o que corrobora medidas de saúde pública como prevenção.

**Descritores:** Epidemiologia, Leptospirose.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Leptospirosis is an infectious fever disease; systemic, acute, caused by bacteria's of *Leptospira* genus who infects man, domestics and sylvan animals. It attacks urban and rural population in tropical, subtropical and tempered seasons, showing season character in tropical regions which rainy period is marked by elevated incidence. The objective of this study is describing leptospirosis cases and delineating epidemiological profiles attacked by the bacteria and approached in the institution.

**METHOD:** Retrospective study, made by weekly consults in notifications cards checked by the doctors with patient's dices between October 2010 and February 2011.

**RESULTS:** Twenty four patients were notified during the study, male sex was more prevalent than female one. The age's average was 26.8 years. The majority patients (70.83%) were proceeding of Rio Bronco's urban zone.

**CONCLUSION:** Leptospirosis, in initial phase, anicteric one, can be confused with another infectious diseases, including flu, dengue fever and cold. The elevation of pluviometric index increases the disease's frequency, what needs measures by public health as if preventioning.

**Keywords:** Epidemiology, Leptospirosis.

### INTRODUÇÃO

A leptospirose é uma doença infecciosa febril, sistêmica e aguda<sup>1</sup>, causada por bactérias do gênero *Leptospira*, que infectam, além do homem, animais domésticos e silvestres, os quais podem participar da cadeia epidemiológica como portadores assintomáticos e reservatórios<sup>2</sup>. Em países em desenvolvimento como o Brasil, sua ocorrência está relacionada à piores condições de vida urbana, em que a infecção humana ocorre mediante o contato com águas ou solos contaminados, principalmente durante períodos de chuvas e enchentes<sup>3</sup>.

O agente causal da leptospirose pertence à ordem *Spirochaetales*, família *Leptospiraceae* que atualmente é dividida em três gêneros: *Leptospira*, *Leptonema* e *Turneria*<sup>4</sup>. O gênero leptospira compreende duas espécies, *L. interrogans* e a *L. biflexa*. As leptospiras são espiroquetas que apresentam morfologia típica, com 6 a 20 µm de comprimento, diâmetro de 0,1 µm, espiras curtas e regulares e com as extremidades encurvadas, em forma de gancho. As leptospiras são bactérias aeróbias obrigatórias

1. Graduando de Medicina da Universidade Federal do Acre. Rio Branco, AC, Brasil

2. Médico Intensivista; Doutorando pelo InCor e Professor da Universidade Federal do Acre. Rio Branco, AC, Brasil

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

Apresentado em 13 de julho de 2011

Aceito para publicação em 15 de setembro de 2011

Endereço para correspondência:

Mariane Rodrigues Wanderley  
Rua Mamão, 173 – Morada do Sol  
69910-340 Rio Branco, AC

Fone: (68) 3223-9157

E-mail: mariane\_nobrega@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

com crescimento ótimo entre 28° C e 30° C, de preferência, e um pH entre 6,7 e 7,4. No entanto, quando invadem o organismo dos hospedeiros, incluindo o homem, estas bactérias têm a capacidade de se adaptarem a temperaturas mais elevadas<sup>5</sup>. Os mesmos autores comentaram que no que se referem às necessidades metabólicas, as leptospiros crescem em meio enriquecido com vitaminas B2 e B12 que estimulam o crescimento, e ainda com sais de amônio e ácidos graxos de cadeia longa que funcionam como fonte de carbono.

As leptospiros podem ser transmitidas por alguns mamíferos, em particular, pelos roedores, contribuindo para isso, o caráter alcalino da urina destes últimos, visto constituir um meio favorável à manutenção prolongada das espiroquetas *in vivo*. Desta forma, os roedores são considerados os reservatórios naturais de escolha das leptospiros e identificam-se pelas seguintes características: 1) grande receptividade à infecção; 2) reduzida patogenicidade do micro-organismo no hospedeiro; 3) presença de infecção renal com leptospiúria prolongada; 4) infecção crônica; e 5) transmissão eficaz do agente infeccioso aos animais da mesma espécie por contato direto. Geralmente a infecção é adquirida numa idade precoce do animal e a frequência da excreção crônica das leptospiros na urina aumenta com a idade<sup>6</sup>. O homem é quase sempre hospedeiro acidental e raramente transmite os agentes causais da doença entre si ou a outras espécies, confirmando-se assim que o contato humano acidental, com o meio exterior contaminado pela urina de animais portadores de leptospiros (hospedeiros crônicos ou reservatórios), constitui a principal fonte de contágio pelos referidos agentes<sup>5</sup>.

A leptospirose humana apresenta um espectro amplo de manifestações clínicas que variam desde as formas anictéricas, mais benignas, em 80% a 90% dos casos, a formas ictéricas, mais graves em 5% a 10% dos casos<sup>7</sup>. Os pacientes com leptospirose anictérica apresentam diversidade elevada de sinais e sintomas, tais como: febre, cefaleia, mialgias, dores abdominais, anorexia, conjuntivite e, por vezes, erupção cutânea (exantema), já a leptospirose ictérica, também denominada de síndrome de Weil, é a forma mais grave da doença e apresenta normalmente as seguintes manifestações: icterícia, insuficiência renal aguda, hemorragia pulmonar, podendo incluir também miocardite e choque<sup>7</sup>. A doença de Weil pode ter duas formas de evolução: doença de curso prolongado ou monofásica aguda progressiva, nos casos com desfecho fatal, com taxas de mortalidade na ordem dos 5% a 15%, de acordo com a literatura<sup>1</sup>.

Devido ao fato da leptospirose apresentar um quadro clínico inicial inespecífico com grande diversidade de sintomas, os exames laboratoriais têm grande importância no seu diagnóstico, cuja seleção é dependente da fase da doença<sup>8</sup>. O diagnóstico de doenças infecciosas tem como pré-requisito a disponibilidade de testes adequados<sup>9</sup>. No que se refere à leptospirose, o diagnóstico laboratorial baseia-se em métodos diretos (cultura e técnicas de biologia molecular) e em métodos indiretos (detecção de anticorpos específicos), portanto a escolha do método e do material biológico a analisar é assim dependente do tempo de evolução, após os primeiros sintomas, dado os muitos acontecimentos patogênicos envolvidos no decurso da infecção leptospírica<sup>1</sup>.

O objetivo do tratamento da leptospirose é controlar a infecção antes que se instale a forma grave da doença, que pode levar a lesões irreparáveis, particularmente nos rins, fígado e pulmões, com possível ocorrência de falência múltipla dos órgãos e morte. A antibioticoterapia se for iniciada nos primeiros quatro dias da doença irá reduzir a sua duração, assim como atenuará os sintomas<sup>1</sup>. Nos últimos anos tem sido recomendada a doxiciclina por via oral (100 mg), diariamente, durante uma semana, ou penicilina, 2,4 a 3,6 mU por dia, durante uma semana<sup>10</sup>. Estes antibióticos têm mostrado resultados satisfatórios, visto que em geral, a maioria dos antibióticos tem efeito sobre a infecção por leptospiros, exceto as sulfamidas e o cloranfenicol, sendo este último, mais aconselhado para o tratamento da leptospirose animal, desta forma, os antibióticos mais recomendados é a penicilina, a doxiciclina, as tetraciclina, a eritromicina, a ampicilina, a amoxiciclina e a estreptomicina<sup>11</sup>.

A leptospirose é uma antroponose com incidência mundial e afeta tanto a população urbana quanto a rural em países com clima tropical, subtropical ou temperado<sup>6</sup>. Exibe claro caráter sazonal em regiões tropicais, em que o período chuvoso do ano é marcado por altas temperaturas<sup>8</sup>. A leptospirose está descrita nos cinco continentes<sup>12</sup>.

Em países em desenvolvimento, a epidemiologia da leptospirose está intimamente relacionada às condições socioeconômicas da população<sup>13</sup>. O crescimento da população urbana sem acesso à estrutura sanitária básica – água tratada e encanada, rede de coleta e tratamento de esgoto, coleta de lixo doméstico, políticas governamentais para controle de zoonoses, produziu condições ecológicas ideais para a infecção a partir de roedores, favorecendo a instalação de um quadro endêmico em países como o Brasil<sup>14</sup>.

O Brasil sofreu uma transformação demográfica intensa entre as décadas de 1960 e 1990 devido ao processo de migração interna. Esse fenômeno levou a um aumento de cerca de 350% na população urbana. Uma das consequências dessa mudança foi o estabelecimento de favelas urbanas, nas quais a ausência de serviços sanitários básicos levou à instalação de um quadro ecológico que favoreceu a transmissão da leptospirose mediada por roedores<sup>13</sup>. Possivelmente, o aspecto demográfico pode ser uma das explicações para que, apesar de a doença ser descrita em todo o território nacional, haja maior prevalência nas regiões Sudeste, Sul e Nordeste, respectivamente. Além disso, estima-se que o número de casos clínicos seja superior devido principalmente à falta de diagnóstico conclusivo e à subnotificação<sup>13</sup>.

O perfil epidemiológico da população afetada no Brasil consiste de adultos jovens, do sexo masculino, residentes em áreas urbanas e contaminados a partir de exposição ocupacional<sup>7</sup>. No Brasil, acredita-se que a maioria dos casos urbanos seja devida à infecção por cepas do sorogrupo *Icterohaemorrhagiae*, o que fortalece o papel do rato doméstico como principal reservatório, uma vez que *Rattus rattus* e *R. norvegicus* são os carreadores mais comuns desse sorogrupo<sup>14</sup>.

O objetivo deste estudo foi descrever os casos de leptospirose para traçar os perfis epidemiológicos de tais pacientes acometidos pela bactéria e abordados na instituição em estudo.

## MÉTODO

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição (protocolo nº 492/2010), realizou-se este estudo prospectivo, observacional e institucional, realizado na Fundação Hospital do Acre (FUNDHACRE), hospital para onde são encaminhados casos de doenças infectocontagiosas, em que foram analisados semanalmente e durante 5 meses os dados colhidos da ficha preenchida pelo médico no momento em que foi confirmado o diagnóstico de leptospirose (ficha de notificação compulsória).

Os 5 meses marcantes do estudo (outubro a dezembro, janeiro e fevereiro) representam os meses onde o período de chuva está em franca ascensão no estado do Acre, o que favoreceu o estudo. Foram destacadas as seguintes variáveis: dados dos pacientes confirmados com leptospirose: sexo, ocupação, idade, se está gestante e qual idade gestacional, município de residência, bairro, situação de risco ocorrida nos 30 dias que antecederam os primeiros sintomas (água ou lama de enchente, criação de animais, roedores diretamente, local com sinais de roedores, terreno baldio, armazenamento de grãos/alimentos), quais dos seguintes sinais e sintomas apresentou (febre, diarreia, mialgia, icterícia, dor na panturrilha, vômitos, hemorragia pulmonar, outros), evolução do caso (cura, óbito por leptospirose, óbito por outros motivos, outros) e mês de ocorrência.

Os critérios de inclusão foi o diagnóstico clínico e/ou laboratorial confirmado para leptospirose, o paciente estar internado na FUNDHACRE e ter sido devidamente notificado. Em contrapartida foram excluídos da pesquisa os casos somente suspeitos (em aberto) e o paciente evadir-se da instituição em estudo.

Para análise estatística dos resultados, foi utilizado o programa SPSS™ (Statistical Package for the Social Sciences) versão 9.0 para Windows. As análises foram realizadas pelo teste de Qui-quadrado. O nível de significância dos testes utilizados foi estabelecido em 5%.

## RESULTADOS

Foram notificados 24 pacientes, dos quais 14 (58,3%) eram do sexo masculino e 10 do sexo feminino (41,7%), nenhuma paciente era gestante (Gráfico 1). A média da idade foi de 26,8 anos (mediana = 45 anos). Dos pacientes em exercício de profissão (18), 88,8% exerciam ocupações de baixa qualificação.

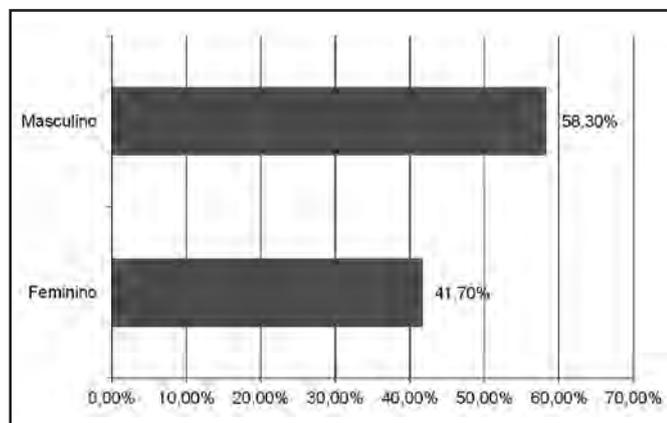


Gráfico 1 – Descrição do sexo acometido por leptospirose.

A procedência dos casos notificados com leptospirose observou-se que apenas 1 paciente era proveniente de zona rural e 1 paciente de outro estado (Envira - AM), os demais 22 (91,6%) eram procedentes da zona urbana do estado do Acre, dos quais 17 (70,83%) residiam em Rio Branco e os demais 5 (22,8%) oriundos dos municípios de Feijó, Sena Madureira, Bujari, Plácido de Castro, Capixaba e Sena Madureira (Gráfico 2).

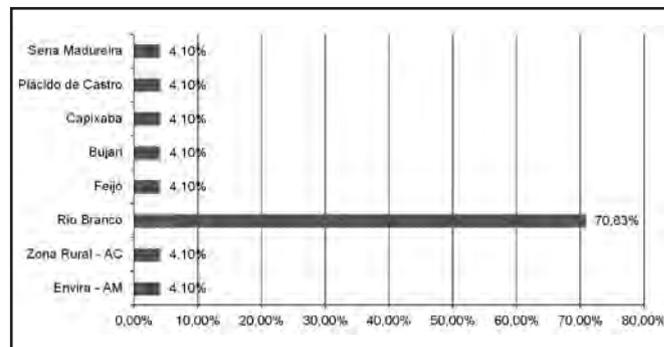


Gráfico 2 – Procedência dos casos notificados com leptospirose.

No que se refere à notificação dos casos em cada mês, o gráfico 3 mostra que dos 17 pacientes residentes em Rio Branco, 16 tinham seus bairros especificados na ficha de notificação. Houve destaque no surgimento de casos em 2 destes: no bairro Taquari surgiram 2 casos e no bairro do Quinze foram notificados 3 pacientes.

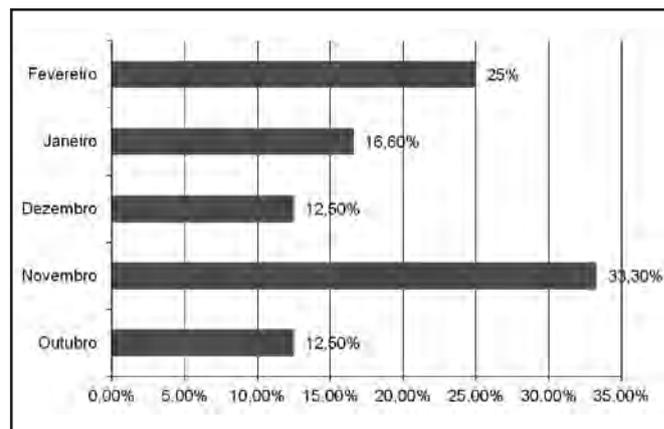


Gráfico 3 – Notificações de casos de leptospirose por cada mês.

No ano de 2010, o mês de outubro notificou 3 casos (12,5%), em novembro notificaram-se 8 casos (33,3%) e no mês de dezembro 3 casos (12,5%). Em janeiro de 2011 ocorreram 4 casos (16,6%) e fevereiro elevou-se para 6 casos (25%).

As situações de risco, as quais os pacientes (23 com dados disponíveis) que mais se expuseram nos 30 dias que antecederam os sintomas foram: local com sinais de roedores (78,2%), lixo/entulho (56,5%), criação de animais (52,1%) e contato/limpeza de caixa d'água (47,8%). Outros riscos também foram avaliados, com menos pacientes expostos: água/lama de enchente (30,4%), terreno baldio (26%), roedores diretamente (26%), contato/limpeza de plantio/colheita (17,3%), fossa, caixa de gordura ou esgoto (13%), rio, córrego, lagoa ou represa (8,6%) (Gráfico 4).

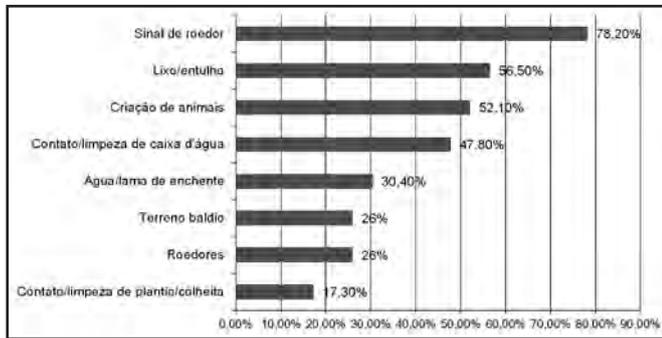


Gráfico 4 – Situações de risco dos pacientes com leptospirose.

Os dados apresentados no gráfico 5 referem-se aos sinais e sintomas de pacientes com leptospirose, cujos pacientes com dados disponíveis (13 pacientes), febre foi observada em 92,3% (12/13) e icterícia em 69,2% (9/13). Prostração foi detectada em 84,6% (11/13), cefaleia surgiu em 76,9% (10/13) pacientes, assim como episódios de vômitos (76,9% = 10/13). Desses pacientes tiveram diarreia 9 (69,2%) seguidos de 8 pacientes apresentando mialgia (61,5%). 38,4% (5/13) dos pacientes manifestaram alterações respiratórias e apenas 15,3% sentiram dor na panturrilha (2/13), assim como insuficiência renal (15,3% = 2/13). Um paciente apresentou congestão conjuntival, um paciente apresentou alterações cardíacas e um paciente teve outra hemorragia não especificada em ficha de notificação. Nenhum paciente sofreu hemorragia pulmonar, meningismo e/ou outras alterações.

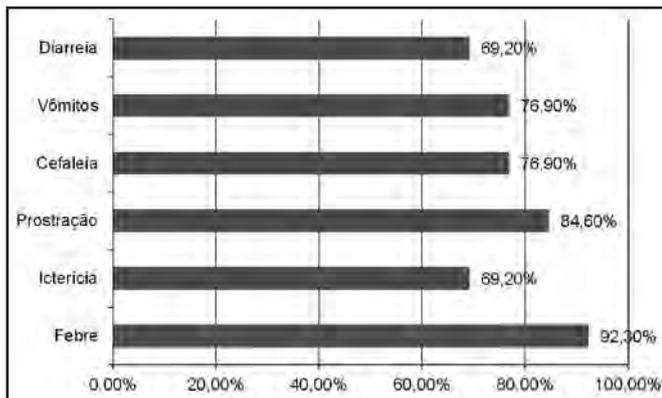


Gráfico 5 – Sinais e sintomas dos pacientes com leptospirose.

## DISCUSSÃO

O município de Rio Branco, capital do estado do Acre, encontra-se localizado na mesorregião do vale do Rio Acre, microrregião de Rio Branco. Possui uma população estimada de 350.000 habitantes, distribuída nos 9.877 km<sup>2</sup> de área formada pelo Município, distribuição esta predominantemente urbana<sup>15</sup>. O clima é do tipo quente e úmido, com pluviosidade marcante, apresentando precipitações que variam de 1.750 a 2.750 mm, com temperaturas médias anuais entre 22 e 26° C e umidade relativa do ar variando entre 80% e 90%.

Os dados deste estudo, conduzido em hospital de referência para doenças infecciosas, corroboram observações prévias, indicando

que leptospirose está associada com baixo nível socioeconômico conforme Fontes e col.<sup>3</sup>.

De acordo com os dados, a frequência da leptospirose na cidade de Rio Branco sofre importante variação durante o período de chuvas, ocorrendo um nítido aumento com a elevação dos índices de precipitação pluviométrica de acordo com o observado por Paula<sup>16</sup>. Os achados servem para reafirmar a importância dessa zoonose como problema de saúde pública suscetível de prevenção na cidade de Rio Branco, particularmente nas localidades mais pobres. Além do mais, uma estimativa da frequência de casos, desde as formas leves até as mais graves, ajuda na definição de probabilidade da doença em pacientes sintomáticos, permitindo intervenções mais precoces.

Os dados epidemiológicos (contato com águas pluviais, lama, lixo, esgoto e ratos), em conjunto com os dados clínicos e laboratoriais foram consistentes com os critérios de probabilidade para o diagnóstico de leptospirose proposto por Faine, Adler e Perolat<sup>5</sup> e adotado neste estudo. A estreita relação entre a ocorrência de casos do presente estudo com alagamentos na cidade de Rio Branco, depois de elevados níveis de precipitação pluviométrica, é compatível com leptospirose. Tal correlação, também observada por outros pesquisadores, é consistente com as condições de deficiente saneamento básico, alagamentos, acúmulo de lama e lixo e existência de elevada população de ratos.

Na presente população, foram constatadas alterações respiratórias em 38,4% dos pacientes e um paciente com hemorragia de natureza não especificada. Vale a pena salientar que o aumento da incidência da leptospirose propicia que maior número de formas graves da doença seja constatado. Além disso, os recursos das unidades de terapia intensiva levam à concentração de pacientes mais graves em determinado setor dos hospitais. Esses fatos podem estar contribuindo para a ideia de que a doença esteja apresentando mudança em sua forma de apresentação clínica clássica.

Infelizmente, outros dados que permitissem melhor avaliação do sistema cardiovascular não estavam disponíveis. O sistema cardiovascular é acometido de forma importante na doença, sendo vasculite generalizada a lesão característica da doença. Miocardite pode ocorrer com frequência elevada.

É importante destacar o despreparo dos profissionais da vigilância epidemiológica para a correta notificação dos casos de leptospirose na FUNDHACRE, acarretando sem sombra de dúvidas em subnotificações. O nível de precipitação pluviométrica na cidade de Rio Branco é um fator que pode orientar o momento em que recursos específicos devem ser alocados para evitar epidemias de leptospirose, particularmente as formas graves.

## REFERÊNCIAS

1. Monteiro GRG. Efetividade da doxiciclina na profilaxia contra leptospirose. Dissertação de Mestrado, Natal (RN): Universidade Federal do Rio Grande do Norte; 2003.
2. Figueiredo CM, Mourão AC, Oliveira MA, et al. Leptospirose humana no município de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil: uma abordagem geográfica. Rev Soc Bras Med Trop 2001;34(4):331-8.
3. Fontes APA, Ribeiro DP, Jesus LSB, et al. Aspectos funcionais respiratórios na leptospirose humana. Soc Bras Med Trop 2010;43(2):161-5.
4. Bolin CA, Koellner P. Human-to-human transmission of Leptospira

- interrogans by milk. *J Infect Dis* 1988;158(1):246-7.
5. Faine S, Adler BBC, Perolat P. *Leptospira and leptospirosis*. 2<sup>nd</sup> ed. Melbourne/Vic. Australia: MediSci; 1999. p. 272.
  6. Jansen A, Schöneberg I, Frank C, et al. Leptospirosis in Germany, 1962-2003. *Emerg Infect Dis* 2005;11(7):1048-54.
  7. Gonçalves DD, Teles PS, Reis CR, et al. Seroepidemiology and occupational and environmental variables for leptospirosis, brucellosis and toxoplasmosis in slaughterhouse workers in the Paraná State, Brazil. *Rev Inst Med Trop* 2006;48(3):135-40.
  8. Levett PN. Leptospirosis. *Clin Microbiol Rev* 2001;14(3):296-326.
  9. Palaniappan RU, Chang YF, Chang CF, et al. Evaluation of ligase-based conventional and real-time PCR for the detection of pathogenic leptospires. *Mol Cell Probes* 2005;19(2):111-7.
  10. Pacciarini ML, Savio ML, Tagliabue S, et al. Repetitive sequences cloned from *Leptospira interrogans* serovar hardjo genotype hardjoprajitno and their application to serovar identification. *J Clin Microbiol* 1992;30(5):1243-9.
  11. Ellis WA. Recent developments in bovine. Leptospirosis. *Vet Ann* 1983;23(1):91-5.
  12. Ferro BE, Rodríguez AL, Pérez M, et al. Seroprevalence of leptospira infection in habitants os peripheral neighborhoods in Cali, Colombia. *Biomedica* 2006;26(2):250-7.
  13. McBride AJ, Athanazio DA, Reis MG, et al. Leptospirosis. *Curr Opin Infect Dis* 2005;18(5):376-86.
  14. Ko AI, Galvão Reis M, Ribeiro Dourado CM, et al. Urban epidemic of severe leptospirosis in Brazil. *Lancet* 1999;354(9181):820-5.
  15. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Brasília. Censo populacional do Brasil: Dados demográficos. Região Norte, 2000.
  16. Paula EV. Leptospirose Humana: uma análise climato-geográfica de sua manifestação no Brasil, Paraná e Curitiba. *Anais XII Simpósio Brasileiro de Sensoriamento Remoto* 2005; Goiânia, Brasil. p. 2301-8.

# Sensibilidade da creatinina sérica como marcador da função renal em pacientes coronariopatas\*

## *Sensitivity of serum creatinine as a maker of renal function in patients with coronary artery disease*

Cláudia Porto Sabino Pinho<sup>1</sup>, Bárbara Stéfanny de Sá Carvalho<sup>2</sup>, Maria Lúcia Diniz Araújo<sup>3</sup>

\*Recebido de Pronto Socorro Cardiológico Universitário de Pernambuco da Universidade de Pernambuco. Recife, PE.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Na prática clínica a avaliação da função renal costuma ser realizada através da dosagem da creatinina. No entanto, este constitui um parâmetro relativamente tardio para detecção da lesão renal. O objetivo deste estudo foi avaliar a sensibilidade da creatinina sérica como marcador da função renal em pacientes coronariopatas, e identificar os fatores associados à hipercreatinemia e à redução da taxa de filtração glomerular (TFG).

**MÉTODO:** Estudo transversal com 969 pacientes de ambos os sexos e idade  $\geq 20$  anos com diagnóstico de coronariopatia (firmado pelo cateterismo cardíaco ou cintilografia do miocárdio), internados em enfermaria de hospital universitário cardiológico. Avaliaram-se dados demográficos, clínicos, bioquímicos e antropométricos. A TFG foi estimada pela equação proposta por Cockcroft Gault, sendo considerada disfunção renal quando TFG  $< 60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

**RESULTADOS:** A mediana de idade foi 61 anos, com predomínio do sexo masculino (60,9%) e de pacientes com excesso de peso (47,7%). A prevalência de hipercreatinemia foi 19,6% e de TFG  $< 60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup> foi 30,9%. A sensibilidade da creatinina na detecção do comprometimento renal foi 54,2%, sendo menor nas mulheres e nos idosos, e a especificidade foi 95,8%. Um paciente com creatinina normal apresentou probabilidade de 17,6% de ter TFG diminuída. Maior acurácia da creatinina na avaliação da função renal foi observada nos adultos e no sexo masculino. Foi identificada associação da TFG

diminuída com a idade  $> 60$  anos ( $p < 0,001$ ), diabetes ( $p = 0,003$ ), hipertensão arterial ( $p = 0,004$ ) e com o baixo peso ( $p < 0,001$ ).

**CONCLUSÃO:** A dosagem da creatinina sérica como marcador de função renal em pacientes coronariopatas, sobretudo em idosos e mulheres, apresentou baixa sensibilidade em comparação à TFG estimada pela equação de Cockcroft Gault. Pacientes diabéticos, hipertensos, idosos e com baixo peso que tiveram maior prevalência de disfunção renal, devem ter seu ritmo de FG monitorado rotineiramente.

**Descritores:** Creatinina, Fatores de riscos, Especificidade, Insuficiência renal, Sensibilidade, Taxa de filtração glomerular.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** In clinical practice, assessment of renal function is usually performed by creatinine dosage. However, this is a relatively late parameter for detection of renal injury. The aim of this study was to assess the sensitivity of serum creatinine as a maker of renal function in patients with coronary artery disease and identify the factors associated with hypercreatinemia and reduced glomerular filtration rate (GFR).

**METHOD:** Cross-sectional study with 969 patients of both sexes and aged  $\geq 20$  years with a diagnosis of coronary artery disease (signed by cardiac catheterization or myocardial scintigraphy), admitted to a cardiology university hospital's ward. Demographic, clinical, biochemical and anthropometric data were evaluated. The glomerular filtration rate (GFR) was estimated by the equation proposed by Cockcroft Gault with renal dysfunction considered when GFR  $< 60$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>.

**RESULTS:** The median age was 61 years with male predominance (60.9%) and overweight (47.7%). The hypercreatinemia was found in 19.6% of patients and GFR  $< 60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup> in 30.9%. The creatinine sensitivity was 54.2% in the renal impairment detection and 95.8% specificity. Less sensitivity was observed in women and elderly. One patient with normal creatinine showed 17.6% probability to have impaired GFR. Greater creatinine accuracy was observed in adults and males. GFR association was decreased with age  $> 60$  years ( $p < 0.001$ ), diabetes ( $p = 0.003$ ), hypertension ( $p = 0.004$ ) and low weight ( $p < 0.001$ ).

**CONCLUSION:** Serum creatinine dosage as marker of renal function in patients with coronary artery disease, especially in the elderly and women, had low sensitivity compared to the

1. Mestre em Saúde Pública pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Especialista em Nutrição Clínica pela ASBRAN. Nutricionista do Pronto Socorro Cardiológico Universitário de Pernambuco. Recife, PE, Brasil

2. Graduanda em Nutrição pela Faculdade Maurício de Nassau. Recife, PE, Brasil

3. Mestre em Nutrição pela UFPE. Especialista em Nutrição Clínica pela Universidade Federal de Recife (UFPE). Professora da Faculdade Maurício de Nassau. Recife, PE, Brasil

Apresentado em 01 de junho de 2011

Aceito para publicação em 31 de agosto de 2011

Endereço para correspondência:

Dra. Cláudia Porto Sabino Pinho

Rua Bianor de Oliveira, 262 – Campo Grande

52040-350 Recife, PE.

E-mail: claudiasabinopinho@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

GFR estimated by the Cockcroft Gault equation. Diabetic, hypertensive, elderly and low weight patients who had higher prevalence of renal dysfunction should have their FG rate monitored routinely.

**Keywords:** Creatinine, Glomerular filtration rate, Renal insufficiency, Risk factors, Sensitivity, Specificity.

## INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é uma síndrome complexa que se caracteriza pela perda lenta, progressiva e irreversível da função renal<sup>1,2</sup>. Atualmente é considerada um problema de saúde pública mundial<sup>2-6</sup> pela carga social e econômica que representa<sup>7</sup>. As diretrizes propostas pelo *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (K/DOQI, 2002)<sup>3</sup> estabelecem como critério diagnóstico para a DRC a diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> por um período ≥ 3 meses, ou, nos casos de TFG ≥ 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, a presença de um marcador de lesão da estrutura renal (p. ex.: albuminúria).

A detecção precoce da doença renal e a adoção de condutas terapêuticas apropriadas para o retardamento de sua progressão pode reduzir as complicações dos pacientes e os custos financeiros associados à doença<sup>2</sup>. No entanto, evidências demonstram que a DRC é subdiagnosticada e subtratada, resultando em evolução desfavorável e alto custo do tratamento<sup>8</sup>.

Na prática clínica diária, a avaliação inicial da função renal costuma ser realizada através da dosagem da creatinina sérica<sup>4,9-11</sup>. Isto se deve à simplicidade do método, comparado às dificuldades inerentes à técnica de medida da depuração da creatinina endógena com coleta de urina de 24 horas, um método mais preciso, mas de execução trabalhosa e sujeita a erros<sup>4</sup>. Entretanto, a dosagem isolada da creatinina não representa uma boa estimativa da FG<sup>12</sup> por constituir um parâmetro relativamente tardio para detecção da lesão renal, uma vez que só apresenta alteração após o paciente perder mais de 50% da TFG<sup>5,13</sup>. Evidências demonstram que creatinina sérica normal não é sinônimo de ausência de comprometimento da função renal, tendo sido encontrados, em alguns estudos, até 15% de indivíduos com creatinina normal e níveis de função renal abaixo de 60 mL/min/1,73m<sup>2,6,9,14</sup>.

Para superar estas limitações, algumas equações preditivas foram desenvolvidas para estimar a depuração da creatinina sem a coleta de urina, sendo uma das mais utilizadas, devido à sua simplicidade, a equação proposta por Cockcroft e Gault<sup>15</sup>, a qual permite o ajuste da creatinina para variações substanciais em relação ao sexo, idade e peso<sup>12</sup>.

Neste contexto, este estudo teve como objetivo avaliar a sensibilidade da creatinina sérica como marcador da função renal em pacientes coronariopatas, identificar os fatores associados à hipercreatinemia e à redução da TFG.

## MÉTODO

Após aprovação 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) (parecer 176/2010),

de acordo com as normas éticas para pesquisa envolvendo seres humanos constantes da resolução 196 do Conselho Nacional de Saúde realizou-se este estudo de delineamento transversal, com análise retrospectiva de dados de formulários de avaliação nutricional de pacientes internados em enfermaria de coronariopatias de hospital universitário referência em cardiologia, localizado na Região Metropolitana do Recife, no período de janeiro de 2007 a janeiro de 2011.

Do banco de dados com 2.101 formulários, foram incluídos 969 pacientes coronariopatas, de ambos os sexos, com idade ≥ 20 anos e com registro adequado de todas as variáveis selecionadas para esta investigação. Excluíram-se os pacientes com registro de edema nas primeiras 72 horas de sua admissão na enfermaria (2,9%); com amputação de algum membro (0,9%); as reinternações (2,1%) e aqueles sem a informação de alguma variável selecionada, seja por ausência de resposta ou por impossibilidade de aferição de peso e altura, no caso dos pacientes restritos ao leito (48,3%).

O diagnóstico de coronariopatia foi coletado do prontuário médico, sendo firmado a partir de cateterismo cardíaco ou cintilografia do miocárdio.

As seguintes variáveis foram consideradas: demográficas (idade, sexo); clínicas (hipertensão arterial sistêmica, diabetes *mellitus* e taxa de filtração glomerular); bioquímica (dosagem da creatinina sérica) e antropométrica (índice de massa corpórea).

Foi considerado o peso do paciente até 72 horas de sua admissão na enfermaria e o estado nutricional de adultos (< 60 anos) foi determinado através do índice de massa corpórea (IMC), considerando os pontos de corte da Organização Mundial de Saúde (OMS), 1995<sup>16</sup>, que classifica como baixo peso IMC < 18,5 kg/m<sup>2</sup>, eutrofia, o IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m<sup>2</sup>, e excesso de peso, os indivíduos com IMC ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>. Os pacientes idosos (≥ 60 anos) tiveram seu estado nutricional classificado segundo os pontos de corte recomendados por Lipshitz<sup>17</sup>, que classifica como baixo peso IMC < 22 kg/m<sup>2</sup>; eutrofia o IMC entre 22 e 27 kg/m<sup>2</sup> e excesso de peso, o IMC ≥ 27 kg/m<sup>2</sup>.

A TFG foi estimada através da equação proposta por Cockcroft Gault: TFG = 140 – idade (anos) x peso corporal (kg)/72 x creatinina, corrigida por um fator de 0,85 para o sexo feminino. O estadiamento da função renal foi realizado segundo as diretrizes propostas pelo K/DOQI (2002)<sup>3</sup>: estágio 1 (TFG ≥ 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), estágio 2 (TFG entre 60 e 89 mL/min/1,73m<sup>2</sup>), estágio 3 (TFG entre 30 e 59 mL/min/1,73m<sup>2</sup>), estágio 4 (TFG entre 15 e 29 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) e estágio 5 (TFG < 15 mL/min/1,73m<sup>2</sup>). Disfunção renal ou TFG diminuída foi considerada quando TFG < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

A creatinina foi dosada no Laboratório de Análises Clínicas do próprio serviço, pela técnica da reação de JAFFE, utilizando-se um analisador Cobas Integra 400® (Roche Diagnostics), cujos valores de normalidade considerados foram 0,4 a 1,2 mg/dL. Para efeito deste estudo, foi considerada a primeira dosagem bioquímica na internação do paciente e a hipercreatinemia foi considerada pelos valores de creatinina sérica >1,2 mg/dL.

Os dados foram inseridos no programa Epi Info, versão 6.04 (CDC/WHO Atlanta, GE, USA), e analisados no programa SPSS, versão 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). As variáveis contínuas (peso, IMC, creatinina sérica e TFG) foram testadas

quanto à normalidade de distribuição pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, e quando apresentaram distribuição não normal, foram descritas na forma de mediana e intervalo interquartilico (IQ). As frequências foram comparadas pelo teste do Qui-Quadrado, sendo considerada significância estatística quando  $p < 0,05$  para todas as análises. Foram estimadas as razões de prevalências (RP) e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC<sub>95%</sub>).

Foi calculada a sensibilidade, a especificidade e o valor preditivo da creatinina sérica em relação à TFG. A sensibilidade foi definida como a porcentagem de pacientes com creatinina sérica elevada, entre aqueles com TFG reduzida. A especificidade foi determinada pela porcentagem de pacientes sem elevação da creatinina sérica e com TFG normal.

Os valores preditivos positivo e negativo foram definidos, respectivamente, como a probabilidade de o paciente apresentar TFG reduzida entre os com creatinina sérica elevada e de apresentar TFG normal entre os sem creatinina sérica elevada.

## RESULTADOS

A casuística foi constituída por 969 pacientes coronariopatas internados, com mediana de idade de 61 (IQ = 52-69) anos, sendo 60,9% do sexo masculino.

As características demográficas, clínicas, bioquímicas e antropométricas dos pacientes estudados encontram-se descritas na tabela 1, onde se observa uma prevalência de diabetes mellitus (DM) de 28,9% (IC<sub>95%</sub>: 26,0-31,9) e hipertensão arterial sistêmica (HAS) de 79,9% (IC<sub>95%</sub>: 77,2-82,4). A mediana do IMC foi de 25,8 (IQ=23,1-29,0) kg/m<sup>2</sup>, sendo o baixo peso identificado em 10,7% (IC<sub>95%</sub>: 8,8-12,8) dos pacientes e o excesso de peso em 47,7% (IC<sub>95%</sub>: 44,5-50,9).

O baixo peso foi superior entre os idosos (16,5% *versus* 3,3%;  $p = 0,000$ ) e o excesso de peso foi expressivamente maior entre os adultos (61,3% *versus* 37,1%;  $p = 0,000$ ). (Dados não apresentados em tabelas).

Em relação aos marcadores da função renal, verificou-se que 19,6% (IC<sub>95%</sub>: 17,1-22,5) apresentaram hipercreatinemia e 30,9% (IC<sub>95%</sub>: 28,0-33,9) apresentaram disfunção renal segundo a TFG (Tabela 1). A mediana da creatinina sérica foi 0,88 (IQ: 0,70-1,10) mg/dL e a média da TFG foi 81,7 ± 37,6, mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

A sensibilidade da dosagem da creatinina sérica na detecção do comprometimento da função renal (TFG < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) foi de 54,2% (IC<sub>95%</sub>: 48,5-59,8) e a especificidade foi de 95,8% (IC<sub>95%</sub>: 94,3-97,3) (Tabela 2). A baixa sensibilidade da creatinina sérica foi observada, sobretudo, entre as mulheres e nos indivíduos de maior idade. Alta especificidade foi verificada em ambos os sexos e faixas etárias (maior que 90%).

O valor preditivo positivo (para uma TFG < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) de uma creatinina sérica elevada (> 1,2 mg/dL) foi mais alto nos idosos. O valor preditivo negativo de creatinina sérica normal na população total foi de 82,4 (IC<sub>95%</sub>: 79,7-85,1), o que significa que, neste grupo de pacientes estudados, um indivíduo com creatinina sérica normal apresentou probabilidade de 17,6% de ter TFG reduzida. Essa probabilidade foi verificada em 29,1% dos idosos, 4,4% dos adultos, 12,3% dos homens e 24,6% das

mulheres.

Maior acurácia da creatinina sérica na predição da doença renal, em relação à TFG, portanto, foi constatada entre os adultos e entre os pacientes do sexo masculino.

A distribuição dos indivíduos segundo os intervalos de TFG e as respectivas prevalências de creatinina sérica normal está descrita na tabela 3, destacando-se que mesmo em estágios finais do comprometimento renal, ainda é possível identificar indivíduos com níveis séricos de creatinina na faixa de normalidade. No estágio de TFG entre 30 e 59 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, verifica-se que 57% dos pacientes não apresentam alteração nos níveis de creatinina.

Na tabela 4 estão apresentados os fatores associados à creatinina sérica elevada (> 1,2 mg/dL), podendo-se observar que maiores prevalências de alteração renal foram identificadas no sexo masculino ( $p < 0,001$ ), nos idosos ( $p < 0,001$ ), nos diabéticos ( $p < 0,001$ ) e nos hipertensos ( $p = 0,001$ ).

Em relação aos fatores associados à TFG (Tabela 5), ficou evidenciado que a prevalência de TFG reduzida (< 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) foi maior em indivíduos com idade ≥ 60 anos ( $p < 0,001$ ), em diabéticos ( $p = 0,003$ ) e hipertensos ( $p = 0,004$ ). Outro fator que se associou a redução da TFG foi o estado nutricional, sendo observada relação inversamente proporcional

Tabela 1 – Distribuição das características demográficas, clínicas, bioquímicas e nutricionais dos pacientes coronariopatas internados em hospital de referência em cardiologia, 2007-2011 (n=969)

Variáveis	N	%	IC <sub>95%</sub>
Sexo			
Masculino	587	60,6	54,4-63,8
Feminino	382	39,4	36,3-42,6
Idade			
< 60 anos	424	43,8	40,6-46,9
≥ 60 anos	545	56,2	53,0-59,4
Diabetes <i>mellitus</i>			
Sim	280	28,9	26,0-31,9
Não	689	71,1	68,1-73,9
Hipertensão arterial sistêmica			
Sim	774	79,9	77,2-82,4
Não	195	20,1	17,6-22,7
Estado nutricional*			
Baixo peso	104	10,7	8,8-12,8
Eutrofia	403	41,6	38,5-44,8
Excesso de peso	462	47,7	44,5-50,9
Creatinina sérica			
Normal (≤ 1,2 mg/dL)	779	80,4	77,5-82,8
Elevada (> 1,2 mg/dL)	190	19,6	17,1-22,5
Taxa de filtração glomerular <sup>†</sup>			
Normal (≥ 60mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	670	69,1	66,1-72,0
Reduzida (< 60mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	299	30,9	28,0-33,9

\*Adultos: baixo peso: IMC < 18,5 kg/m<sup>2</sup>; eutrofia: IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m<sup>2</sup> e excesso de peso ≥ 25 kg/m<sup>2</sup> (WHO, 1995)<sup>16</sup>. Idosos: baixo peso: IMC < 22 kg/m<sup>2</sup>; eutrofia: IMC entre 22 e 27 kg/m<sup>2</sup> e excesso de peso: IMC ≥ 27 kg/m<sup>2</sup> (Lipschitz)<sup>17</sup>;

<sup>†</sup>Equação de Cockcroft Gault<sup>15</sup>.

Tabela 2 - Características da creatinina sérica como teste isolado para avaliação a função renal em comparação com taxa de filtração glomerular\*

	População Total (n = 969)	Idosos (n = 545)	Adultos (n = 424)	Homens (n = 587)	Mulheres (n = 382)
Sensibilidade	54,2% (IC <sub>95%</sub> :48,5-59,8)	50,8% (IC <sub>95%</sub> :44,6-57,1)	69,8% (IC <sub>95%</sub> :57,5-82,2)	67,8% (IC <sub>95%</sub> :60,8-74,8)	35,9% (IC <sub>95%</sub> :27,6-44,2)
Especificidade	95,8% (IC <sub>95%</sub> :94,3-97,3)	98,7% (IC <sub>95%</sub> :97,4-100,0)	93,5% (IC <sub>95%</sub> :91,0-96,0)	94,0% (IC <sub>95%</sub> :91,7-96,3)	98,8% (IC <sub>95%</sub> :97,5-100,1)
Valor preditivo positivo	85,3% (IC <sub>95%</sub> :80,2-90,3)	96,9% (IC <sub>95%</sub> :93,9-99,9)	60,7% (IC <sub>95%</sub> :48,4-72,9)	82,3% (IC <sub>95%</sub> :76,0-88,6)	93,9% (IC <sub>95%</sub> :87,2-100,6)
Valor preditivo negativo	82,4% (IC <sub>95%</sub> :79,7-85,1)	70,9% (IC <sub>95%</sub> :66,5-75,3)	95,6% (IC <sub>95%</sub> :93,5-97,7)	87,7% (IC <sub>95%</sub> :84,6-90,7)	75,4% (IC <sub>95%</sub> :70,7-80,0)
Acurácia	83,0% (IC <sub>95%</sub> :80,6-85,3)	77,1% (IC <sub>95%</sub> :73,5-80,6)	90,6% (IC <sub>95%</sub> :87,8-93,3)	86,4% (IC <sub>95%</sub> :83,6-89,1)	77,7% (IC <sub>95%</sub> :73,6-81,9)

\*Equação de Cockcroft Gault<sup>15</sup>.

Tabela 3 – Distribuição da população de estudo por intervalos da filtração glomerular e respectivas prevalências de creatinina sérica normal ( $\leq 1,2$  mg/dL)

Intervalos da TFG* (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	N	%	Creatinina Sérica Normal	
			N	%
$\geq 90$	375	38,7	369	98,4
60-89	295	30,4	273	92,5
30-59	235	24,3	134	57,0
15-29	47	4,9	2	4,3
<15	17	1,8	1	5,9
Total	969	100	779	100

TFG = taxa de filtração glomerular

\*Equação de Cockcroft Gault<sup>15</sup>.

Tabela 4 – Razão de Prevalência (RP) e Intervalo de Confiança (IC<sub>95%</sub>) dos fatores associados à hipercreatinemia em pacientes coronariopatas internados em hospital de referência em cardiologia, 2007-2011

Variáveis	Creatinina Normal ( $\leq 1,2$ mg/dL)		Hipercreatinemia ( $> 1,2$ mg/dL)		RP	IC <sub>95%</sub>	p-valor*
	N	%	n	%			
Sexo							
Masculino	446	76,0	141	24,0	1,88	1,39-2,52	<0,001
Feminino	333	87,2	49	12,8	1,00	-	
Idade							
<60 anos	363	85,6	61	14,4	1,00	-	<0,001
$\geq 60$ anos	416	76,3	129	23,7	1,64	1,25-2,17	
Diabetes <i>mellitus</i>							
Sim	204	72,9	76	27,1	1,64	1,27-2,12	<0,001
Não	575	83,5	114	16,5	1,00	-	
HAS							
Sim	606	78,3	168	21,7	1,92	1,27-2,92	0,001
Não	173	88,7	22	11,3	1,00	-	
Estado nutricional <sup>†</sup>							
Baixo peso	81	77,9	23	22,1	1,11	0,74-1,66	
Eutrófico	328	81,4	75	18,6	0,93	0,71-1,23	0,706
Excesso de peso	370	80,1	92	19,9	1,00	-	

HAS = hipertensão arterial sistêmica

\*Qui-quadrado;

<sup>†</sup> Adultos: baixo peso: IMC < 18,5 kg/m<sup>2</sup>; eutrofia: IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m<sup>2</sup> e excesso de peso  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> (WHO, 1995)<sup>16</sup>. Idosos: baixo peso: IMC < 22 kg/m<sup>2</sup>; eutrofia: IMC entre 22 e 27 kg/m<sup>2</sup> e excesso de peso: IMC  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> (Lipschitz)<sup>17</sup>.

Tabela 5 – Razão de Prevalência (RP) e Intervalo de Confiança (IC<sub>95%</sub>) dos fatores associados à diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG)\* em pacientes coronariopatas internados em hospital de referência em cardiologia, 2007-2011

Variáveis	TFG normal (≥ 60 mL/min/1,73m <sup>2</sup> )		TFG reduzida (< 60mL/min/1,73m <sup>2</sup> )		RP	IC <sub>95%</sub>	p-valor <sup>†</sup>
	N	%	n	%			
Sexo							
Masculino	416	70,9	171	29,1	0,87	0,72-1,05	0,171
Feminino	254	66,5	128	33,5	1,00	-	
Idade							
<60 anos	371	87,5	53	12,5	1,00	-	<0,001
≥60 anos	299	54,9	246	45,1	3,61	2,76-4,72	
Diabetes <i>mellitus</i>							
Sim	174	62,1	106	37,9	1,35	1,12-1,64	0,003
Não	496	72,0	193	28,0	1,00	-	
HAS							
Sim	518	66,0	256	33,1	1,50	1,13-1,99	0,004
Não	152	77,9	43	22,1	1,00	-	
Estado nutricional <sup>‡</sup>							
Baixo peso	42	40,4	62	59,6	1,72	1,39-2,11	
Eutrófico	263	65,3	140	34,7	1,00	-	<0,001
Excesso de peso	365	79,0	97	21,0	0,60	0,48-0,75	

\* Equação de Cockcroft Gault<sup>15</sup>; † Qui-quadrado‡ Adultos: baixo peso: IMC < 18,5 kg/m<sup>2</sup>; eutrofia: IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m<sup>2</sup> e excesso de peso ≥ 25 kg/m<sup>2</sup> (WHO, 1995)<sup>16</sup>. Idosos: baixo peso: IMC < 22 kg/m<sup>2</sup>; eutrofia: IMC entre 22 e 27 kg/m<sup>2</sup> e excesso de peso: IMC ≥ 27 kg/m<sup>2</sup> (Lipschitz)<sup>17</sup>.

com o IMC ( $p < 0,001$ ). Destaca-se que os indivíduos idosos apresentaram mais do que o triplo de disfunção renal quando comparado aos pacientes com menos de 60 anos de idade, e que os indivíduos com baixo peso apresentaram prevalência 1,72 vezes superior aos indivíduos eutróficos.

## DISCUSSÃO

O número de pacientes com DRC está aumentando em todo o mundo em escala alarmante<sup>18</sup>. As complicações relacionadas com a perda da função renal e as comorbidades associadas (principalmente cardiovasculares) são frequentes e apresentam-se desde cedo no curso da doença renal crônica<sup>9</sup>.

A maior prevalência de disfunção renal avaliada pela estimativa da TFG demonstra a baixa sensibilidade da creatinina isolada em detectar o déficit de função renal. Entretanto, uma estimativa da função renal acurada é importante para determinar o início, a gravidade e a progressão da doença, para avaliar a efetividade da terapia conservadora, para ajustar as doses de medicamentos excretados pelo rim, para interpretar sinais e sintomas que podem coincidir com a síndrome urêmica e ajudar na decisão de iniciar a diálise<sup>19</sup>. O uso da creatinina sérica como único indicador de DRC não detecta grande número de indivíduos acometidos, e adicionalmente não é um bom parâmetro para a avaliação da progressão da perda da função renal<sup>20</sup>.

A baixa sensibilidade da creatinina sérica na avaliação da disfunção renal (TFG < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) observada neste estudo (54,2%) corrobora com as análises apresentadas por outros autores, que descreveram sensibilidade de 31,7% a 49,1%<sup>6,9,14</sup>. Por outro lado, uma alta especificidade do teste foi verificada, com 95,8% dos pacientes com resultado de creatinina sérica e TFG normais, achado similar ao descrito em outros estudos<sup>6,9,14</sup>.

A menor sensibilidade da creatinina sérica como teste para detectar a diminuição da TFG verificada nas mulheres e nos idosos pode ser atribuída à massa muscular fisiologicamente menor nestes grupos, uma vez que a creatinina é derivada principalmente do metabolismo da creatina muscular e sua síntese é proporcional ao total da massa muscular do indivíduo<sup>6</sup>. Swedko e col. também indicaram menor sensibilidade da creatinina sérica isoladamente para detecção de perda da função renal em idosos e em pacientes do sexo feminino<sup>21</sup>.

O significativo percentual de indivíduos que não teriam o déficit renal identificado (17,6%), principalmente as mulheres (24,6%) e os idosos (29,1%), constitui importante preocupação, considerando que estudos recentes indicam que desfechos indesejados podem ser prevenidos ou retardados se a DRC for diagnosticada precocemente e as medidas nefro e cardioprotetoras instituídas<sup>3,5,22</sup>. A identificação de pacientes de risco possibilita a implantação de medidas preventivas, como a cautelosa prescrição de drogas nefrotóxicas, a indicação criteriosa de exames radiológicos que utilizam contrastes<sup>20</sup> e a orientação nutricional apropriada. Além disso, é recomendado que todos os pacientes com TFG < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> sejam encaminhados ao nefrologista<sup>22</sup>, portanto, uma avaliação apenas pela creatinina sérica retardaria o encaminhamento do paciente ao especialista, conduta fundamental para evitar a progressão da doença e para diminuição da demanda por indivíduos às terapias renais de substituição<sup>23</sup>.

A constatação de que mais da metade dos pacientes com TFG entre 30 e 59 mL/min/1,73m<sup>2</sup> apresentaram creatinina sérica normal e a identificação de 5,9% dos pacientes no último estágio da TFG com creatinina normal reforça a inadequabilidade deste marcador quando utilizado isoladamente.

Vários fatores têm sido identificados como preditores de risco para uma progressiva perda de função renal<sup>24</sup>, tais como diabetes,

hipertensão, história familiar para DRC, idade avançada, obesidade, dislipidemia, tabagismo e consumo de álcool<sup>2,25,26</sup>.

A maior prevalência de déficit de função renal em indivíduos com idade acima de 60 anos corrobora com os achados de diversos estudos que evidenciam a idade avançada como fator de risco já bem estabelecido para a doença<sup>4,13,25,26</sup>. Sabe-se que a excreção diária de creatinina (por kg de peso corporal) diminui com a progressão da idade devido a uma redução também progressiva na massa muscular<sup>15</sup>. A redução da TFG como parte do processo de envelhecimento do organismo é difícil de ser diferenciada da diminuição da TFG relacionada com a DRC no idoso<sup>12,22</sup>. Entretanto, independentemente dessa diferenciação, a redução da TFG no idoso constitui um preditor independente de evolução adversa da doença, tal como óbito e doença cardiovascular<sup>27</sup>. Além disso, a TFG diminuída no idoso deve implicar em ajustes nas dosagens das medicações, semelhantemente ao que se faz em todos os pacientes com DRC<sup>5</sup>.

A maior prevalência de hipercreatinemia observada no sexo masculino foi um resultado similar ao descrito por Bastos e col.<sup>26</sup>, que ao analisar as dosagens de creatinina de indivíduos em laboratório da rede particular de Juiz de Fora, MG, encontrou nos homens uma ocorrência de hipercreatinemia 3,2 (IC<sub>95%</sub> 2,7; 3,7) vezes maior que entre as mulheres. Entretanto, ao analisar a TFG, esse mesmo autor verificou no sexo feminino maior indicação de comprometimento renal, dado que não foi observado nesta investigação, considerando que a prevalência da TFG < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> foi semelhante em homens e mulheres<sup>26</sup>. Parece ser uma tendência entre os estudos: a hipercreatinemia isolada é mais prevalente entre os homens, enquanto que a redução da filtração glomerular seria maior entre as mulheres<sup>6,26</sup>.

Sabe-se que a massa muscular corporal total é a mais importante determinante do *pool* da creatinina e da sua taxa de produção. Desta forma, idade e gênero são fatores importantes na taxa plasmática dessa substância, pois os pacientes masculinos geralmente apresentam maior massa corporal em relação às mulheres. Tudo isso nos indica que, na população geral, o grupo de indivíduos com maior probabilidade de apresentar perda de função renal sem alteração dos valores de creatinina sérica seria o de mulheres idosas com baixo peso corporal<sup>19,21</sup>.

A epidemia global da DRC tem sido atribuída, em grande parte, ao crescimento expressivo no número de pacientes diabéticos, hipertensos e ao aumento da expectativa de vida da população mundial<sup>2,25,28</sup>. No Brasil, a hipertensão arterial constitui um dos principais fatores de risco para a DRC e, quando associada ao diabetes mellitus (DM), é responsável por 50% dos casos de pacientes em terapia renal substitutiva<sup>5,13</sup>. Sendo assim, o maior comprometimento renal em hipertensos e diabéticos quando comparados aos indivíduos sem a doença foi um resultado esperado.

Já foi demonstrado que a hipertensão arterial sistêmica (HAS) tem papel preponderante na etiologia e progressão da doença renal<sup>29</sup>, sendo uma de suas características a redução no fluxo sanguíneo renal, redução esta maior do que aquela ocasionada pelo envelhecimento. Ela seria devida, principalmente, a aumento na resistência vascular renal. Assim, a HAS de longa duração pode resultar, eventualmente, em insuficiência do órgão<sup>30</sup>. Em relação ao DM, a fisiopatologia da doença renal diabética é complexa, abrangendo fatores hemodinâmicos, concentração plasmática dos produtos fi-

nais de glicosilação avançada e disfunção endotelial entre outros<sup>5</sup>. O mau controle glicêmico tem-se mostrado como fator de risco para o desenvolvimento e para a progressão de complicações macro e microvasculares<sup>31</sup> e a hiperglicemia é descrita como um fator de risco independente para nefrosclerose diabética<sup>5</sup>.

Alguns estudos epidemiológicos têm sugerido que o excesso de peso pode ser um fator de risco para a DRC<sup>4,32,33</sup>. No entanto, nesse estudo, foi observada associação inversa entre o IMC e a TFG, sendo as maiores prevalências de disfunção renal observadas em pacientes com baixo peso. Essa associação inversa entre o IMC e a FG pode estar relacionada ao confundimento exercido pela variável idade, uma vez que o baixo peso foi expressivamente maior nos indivíduos de idade mais avançada, e esses por sua vez, estão mais suscetíveis às alterações na função renal. É importante destacar, porém, que a equação proposta por Cockcroft-Gault<sup>15</sup> é bastante fidedigna na estimativa da TFG em pacientes com peso normal<sup>4</sup>. Nos obesos, entretanto, esta taxa fica superestimada, o que pode resultar em importantes conseqüências práticas, como o diagnóstico tardio do déficit renal nos pacientes com excesso de peso<sup>4</sup>.

Naturalmente que se admite a existência de limitações metodológicas nesse estudo. Por exemplo, o fato de não considerar as indicações clínicas das dosagens de creatinina sérica nos impede diferenciar uma possível queda transitória da TFG e o diagnóstico de DRC incipiente. Portanto, os nossos dados não nos permitem definir se os 30,9% dos pacientes coronariopatas avaliados com TFG < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> são ou não portadores de DRC, posto que a definição de DRC proposta pelo *K/DOQI-National Kidney Foundation*<sup>3</sup> leva em consideração a persistência da diminuição da TFG (< 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) por um período ≥ 3 meses. Entretanto, Bastos e col.<sup>26</sup>, identificaram em pacientes ambulatoriais uma diferença de apenas 2,8% entre o diagnóstico de DRC (considerando a redução da TFG por período ≥ 3 meses) e a redução da TFG avaliada por uma única medida. A análise dos diagnósticos na alta dos pacientes avaliados poderia dirimir esta dúvida.

A seleção da amostra de pacientes obtida a partir de um serviço de referência em cardiologia pode ter criado um viés na avaliação das prevalências pela inclusão de pacientes com uma maior probabilidade pré-teste de apresentar perda de função renal no curso da investigação, levando-se em conta a íntima relação entre a doença cardiovascular e a disfunção renal.

É importante destacar o fato de não ter sido considerado o uso de drogas que possam interferir com a secreção tubular da creatinina. Além disso, outros fatores como dislipidemia, tabagismo, consumo de álcool, história familiar para DRC, que vêm sendo relacionados ao crescimento no número de casos e ao aumento na velocidade de progressão para o estágio final da doença renal crônica<sup>25</sup> também não foram analisados neste estudo. Adicionalmente, sendo este um estudo transversal não é possível estabelecer relação causal entre hipercreatinemia e redução da FG com os fatores associados, mas se pode inferir uma associação entre essas condições.

Contudo, os resultados descritos devem ser analisados com cautela, principalmente ao extrapolar estes dados para outros pacientes coronariopatas, tendo em vista não ter sido utilizada uma técnica aleatória de amostragem.

De qualquer forma, deve-se considerar que os achados foram bastante similares a estudos anteriores. Portanto, mesmo com esses

possíveis fatores limitantes, os dados obtidos são relevantes na medida em que ressaltam um fato com importantes repercussões clínicas. Estima-se que o número de serviços especializados e de Nefrologistas não é suficiente para cuidado da população de pacientes com algum grau de disfunção renal<sup>20</sup>. Dessa forma, é fundamental que outras especialidades que lidam diretamente com esta população se envolvam com os programas de identificação precoce da doença renal, bem como seu tratamento preventivo.

## CONCLUSÃO

Uma baixa sensibilidade e uma subestimativa do comprometimento renal foram verificadas na análise da creatinina sérica como indicador isolado da função renal. Um número significativo de pacientes com TFG diminuída não seria identificado utilizando-se apenas a creatinina sérica como marcador da função renal, sobretudo os idosos e as mulheres. Pacientes diabéticos, hipertensos, idosos e com baixo peso tiveram maior prevalência de disfunção renal (TFG diminuída) e devem ter, portanto, seu ritmo de TFG monitorado rotineiramente.

Já foi recomendando por outros autores<sup>6,9</sup> que os laboratórios de análises clínicas, ao emitirem o resultado de dosagens simples da creatinina sérica, incluíssem também a estimativa da TFG pela equação proposta por Cockcroft-Gault e um resumo da classificação funcional de DRC, favorecendo a identificação eventual ou permanente de perda função renal. Esse trabalho contribui para fundamentar a incorporação dessa proposta à rotina de rastreamento de DRC e para fornecer subsídios para estudos dos fatores relacionados à disfunção renal.

## REFERÊNCIAS

- Riella MC, Pecoits-Filho R. Insuficiência renal crônica: fisiopatologia da uremia. In: Riella MC. Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003. p. 661-90.
- Romão JEJ. Doença renal crônica: definição epidemiologia e classificação. J Bras Nefrol 2004;26(3):1-3.
- K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis 2002;39(2):S1-S246.
- Napoli Filho MD, Burmeister JE, Miltersteiner DR, Campos BM, Costa MG. Estimativa da Função Renal pela Fórmula de Cockcroft e Gault em Pacientes com Sobre peso ou com Obesidade. J Bras Nefrol 2008;30(3):185-91.
- Bastos MG, Bregman R, Kirsztajn GM. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. Rev Assoc Med Bras 2010;56(2):248-53.
- Pinto OS, Silva FJ, Munch ECSM, et al. Inadequabilidade da Creatinina Sérica na Identificação Precoce da Disfunção Renal. J Bras Nefrol 2004;26(4):196-201.
- Lugon JR. Doença Renal Crônica no Brasil: um problema de saúde pública. J Bras Nefrol 2009;31(1):2-5.
- Kuasz AT, Khan SS, Abichandani R. Management of patient of patients with chronic kidney insufficiency in northeastern United States. J Am Soc Nephrol 2001;12(7):1501-7.
- Burmeister JE, Agnolin R, Costa MG, et al. Creatinina plasmática normal significa função renal normal? Rev AMRIGS 2007;51(2):114-20.
- Kirsztajn GM, Bastos MG. Proposta de Padronização de um Programa de Rastreamento da Doença Renal Crônica. J Bras Nefrol 2007;29(1):18-22.
- Spessatto D, Silveiro SP, Camargo JL. Efeito da calibração da creatinina sobre a estimativa da taxa de filtração glomerular pela equação MDRD. Rev HCPA 2008;28(3):142-6.
- Pecoits-Filho R. Diagnóstico da doença renal crônica: avaliação da função renal. J Bras Nefrol 2004;26(3):4-5.
- França AKTC, Santos AM, Calado IL, et al. Filtração glomerular e fatores associados em hipertensos atendidos na atenção básica. Arq Bras Cardiol 2009;94(6):779-87.
- Duncan L, Heathcote J, Djurdjevic O, Levin A. Screening for renal disease using serum creatinine: who are we missing? Nephrol Dial Transplant 2001;16(5):1042-6.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976;16(1):31-41.
- World Health Organization, 1995. Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. Technical Report Series 854. Geneva: WHO, 1995.
- Lipshitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. Primary Care 1994;21(1):55-67.
- Batista LKC, Pinheiro HS, Fuchs RC, et al. Manuseio da doença renal crônica em pacientes com hipertensão e diabetes. J Bras Nefrol 2005;27(1):8-14.
- Barbosa FC, Ferreira TCA, Salgado Filho N. Avaliação do desempenho das equações de Cockcroft-Gault e do estudo "Modification of Diet in Renal Disease" em transplantados renais. J Bras Nefrol 2008;30(3):205-12.
- Bregman R. Otimização da prevenção da doença renal crônica. J Bras Nefrol 2007;29(1):23-7.
- Swedko PJ, Clark HD, Paramsothy K, et al. Serum creatinine is an inadequate screening test for renal failure in elderly patients. Arch Intern Med 2003;163(3):356-60.
- Bregman R. Prevenção da doença renal crônica (DRC). J Bras Nefrol 2004;26(3):11-4.
- Kiberb BA, Clase CM. Cumulative risk for developing end stage renal disease in the US population. J Am Soc Nephrol 2002;13(6):1635-44.
- McClellan WM, Flanders WD. Risk factors for progressive chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol 2003;14(2):65-70.
- Salgado Filho N, Brito DJA. Doença renal crônica: a grande epidemia deste milênio. J Bras Nefrol 2006;28(3):1-5.
- Bastos RMR, Bastos MG, Ribeiro LC, et al. Prevalência da doença renal crônica nos estágios 3, 4 e 5 em adultos. Rev Assoc Med Bras 2009;55(1):40-4.
- Manjunath G, Tighioaurt H, Coresh J, et al. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. Kidney Int 2003;63(3):1121-9.
- Bortolotto LA. Hipertensão arterial e insuficiência renal crônica. Rev Bras Hipertens 2008;15(3):152-5.
- Klag MJ, Whelton PK, Randall BL. Blood pressure and end-stage renal disease in men. N Engl J Med 1996;334(1):13-8.
- Benarab MCBS, Castiglia YMM, Vianna PTG, et al. Avaliação da função renal do idoso em duas horas. Rev Bras Anestesiol 2005;55(3):269-78.
- Murussi M, Coester A, Gross JL, et al. Nefropatia diabética no Diabetes melito tipo 2: Fatores de risco e prevenção. Arq Bras Endocrinol e Metab 2003;43(3):207-19.
- Ejerblad E, Fored CM, Lindblad P, et al. Obesity and risk for chronic renal failure. Am Soc Nephrol 2006;17(6):1695-702.
- Hsu C, McCulloch CE, Iribarren C, et al. Body mass index and risk for end-stage renal disease. Ann Intern Med 2006;144(1):21-8.

# Peritonites em diálise peritoneal ambulatorial contínua\*

## *Peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis*

Luis Alberto Batista Peres<sup>1</sup>, Tiemi Matsuo<sup>2</sup>, Hi Kyung Ann<sup>3</sup>, Maurício T. A. Camargo<sup>3</sup>, Noris R. S. Rohde<sup>3</sup>, Vanessa S. M. Uscocovich<sup>4</sup>, Karina Litchteneker<sup>5</sup>, Solange Antonia Moreno Frederico<sup>6</sup>

\*Recebido da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), Cascavel, PR.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Avaliar a incidência de peritonites em pacientes submetidos à diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD) em uma unidade de diálise.

**MÉTODO:** Estudo epidemiológico retrospectivo que analisou 111 pacientes submetidos à diálise peritoneal no período de setembro de 2000 a fevereiro de 2010. Foram coletados os seguintes dados: idade, sexo, raça, data do início e término do tratamento, situação atual dos pacientes, complicações observadas, número de episódios de peritonites, germes causadores, tratamentos realizados e evolução dos pacientes. As variáveis foram comparadas utilizando-se os testes Qui-quadrado e *t* de Student. O valor de *p* < 0,05 foi considerando estatisticamente significativo.

**RESULTADOS:** Foram elegíveis para o estudo 111 pacientes submetidos à CAPD, sendo diagnosticados 57 casos de peritonites. Dentre os pacientes com peritonite a idade média foi de 61,8 ± 12,8 anos. O sexo masculino e a raça branca predominaram em 57,6% e 87,4% pacientes, respectivamente. A incidência de peritonites foi de 0,6 episódios por paciente/ano. A evolução foi satisfatória em 90% e a retirada do cateter foi realizada em 10% dos casos.

**CONCLUSÃO:** A incidência de peritonite neste estudo foi baixa. Melhor observação do número de casos de peritonite em pacientes submetidos à CAPD, abordagem diagnóstica e terapêutica são chaves fundamentais para desenvolver estratégias para reduzir a incidência de infecção entre estes pacientes.

**Descritores:** Diálise peritoneal, Peritonite.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Evaluate the incidence of peritonitis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) in a dialysis Unit.

**METHOD:** We made a retrospective study on 111 patients undergoing peritoneal dialysis in the period from September, 2000 to February, 2010. Age, gender, race, date of commencement and completion of treatment, current status of the patients, complications, number of episodes of peritonitis, germs and antibiotic susceptibility, treatment and outcome were collected. Incidence of peritonitis was calculated. To compare the variables were used the Chi-square and Student's *t* tests. A *p* value < 0.05 was considered statistically significant.

**RESULTS:** In the period 111 patients were treated by CAPD and were diagnosed 57 cases of peritonitis. Among patients with peritonitis the average age was 61.8 ± 12.8 years. The male and the white race predominated in 57.6% and 87.4%, respectively. Incidence of peritonitis was 0.6 episodes per patient per year. The outcome was satisfactory in 90%; catheter removal was performed in 10%.

**CONCLUSION:** The incidence of peritonitis in this study was low. A closer observation of the number of cases of peritonitis in patients undergoing CAPD, diagnosis and treatment are fundamental keys to developing strategies to reduce the incidence of infection among these patients.

**Keywords:** Peritoneal dialysis, Peritonitis.

### INTRODUÇÃO

A insuficiência renal crônica (IRC) é uma síndrome irreversível e progressiva com perda das funções glomerular, tubular e endócrina dos rins<sup>1</sup>. O tratamento tradicional da IRC é conservador e tem por objetivo minimizar as lesões renais, combater as consequências da uremia e retardar a progressão da doença. Em muitos casos, este tratamento não é suficiente, sendo necessário optar por outras terapias como os métodos dialíticos e o transplante renal. A diálise peritoneal é utilizada como alternativa equivalente à hemodiálise desde o final da década de 1970 no tratamento substitutivo de função renal em pacientes com doença renal crônica (DRC). Paralelamente ao início da diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD), foram desenvolvidos dispositivos que propiciaram a realização de trocas de diálise peritoneal durante a noite, modalidade chamada de automatizada (APD)<sup>2</sup>.

Dentre as diferenças entre as modalidades de CAPD e APD observam-se o tempo de permanência de solução de diálise na

1. Nefrologista da Renalclin Oeste Ltda., 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. Professora Associada do Departamento de Estatística. Universidade Estadual de Londrina (UEL). Londrina, PR, Brasil

3. Nefrologista da Renalclin Oeste Ltda. Cascavel, PR, Brasil

4. Nefrologista da Renalclin Oeste Ltda; Professora de Nefrologia do Curso de Medicina da Faculdade Assis Gurgacz. Cascavel, PR, Brasil

5. Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade Estadual do Oeste do Paraná. Cascavel, PR, Brasil

6. Enfermeira da Renalclin Oeste Ltda. Cascavel, PR, Brasil

Apresentado em 27 de julho de 2011

Aceito para publicação em 13 de setembro de 2011

Endereço para correspondência:

Dr. Luis Alberto Batista Peres

R. São Paulo, 769/901 – Centro

85801-020 Cascavel, PR.

E-mail: peres@certto.com.br

cavidade peritoneal e no volume de solução administrada. O método CAPD é tecnicamente mais simples e de custo mais baixo. Por outro lado, a APD associa-se à flexibilidade de prescrição, melhor aderência e qualidade de vida aos pacientes<sup>2</sup>.

A peritonite é a principal complicação dos pacientes em diálise peritoneal tanto na forma manual (CAPD) quanto na automatizada (APD), sendo a principal causa de óbitos nestes pacientes<sup>3-5</sup>. Com a evolução e melhora na técnica de CAPD, houve possibilidade do tratamento por tempo mais prolongado e de maior número de pacientes serem submetidos a esta modalidade dialítica. O Censo Brasileiro de diálise peritoneal realizado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia em 2010 mostra que 4629 pacientes renais crônicos eram tratados através de diálise peritoneal, sendo que destes, 2001 em CAPD em todo o Brasil<sup>6</sup>.

O principal agente infeccioso relacionado às peritonites é o *Stafilococcus aureus*. Os pacientes com infecção por via peri-cateter em geral são portadores nasais do *Stafilococcus*. Outros agentes infecciosos que causam peritonite são espécies de *Streptococcus* e enterobactérias Gram-negativas. Em geral, os Gram-positivos são responsáveis por 60%-70% dos episódios, os Gram-negativos por 20%-30% e o restante por fungos, principalmente a *Candida albicans*. Os critérios para o diagnóstico de peritonite são: sinais e sintomas de irritação peritoneal, efluente turvo, com contagem de leucócitos maior que 100/mm<sup>3</sup> e cultura positiva do fluido de diálise<sup>7</sup>.

A Sociedade Internacional de Diálise Peritoneal recomenda, em seu protocolo de 1996, início de antibioticoterapia a partir do momento em que fique configurado o quadro de infecção relacionada ao cateter, após a coleta de material para a cultura. Cefalosporinas e quinolonas podem ser usadas nesta fase. A vancomicina vinha sendo utilizada como primeira escolha, mas devido ao surgimento de cepas de *Enterococcus* resistentes à vancomicina e aos recentes achados de *S. aureus* com reduzida sensibilidade a esse antibiótico, o mesmo deve ser evitado nessas complicações, e em outras situações de uso empírico de antibióticos, pela possibilidade de desenvolvimento de resistência à metilicina<sup>8</sup>.

Este estudo é importante no sentido de avaliar a incidência de peritonites em pacientes submetidos à CAPD e as características relacionadas às mesmas, bem como, tratamentos realizados e evolução dos pacientes. O presente estudo é relevante por ser inédito nesta população gerando conhecimentos que poderão estimular outros estudos e modificar estratégias de prevenção e de tratamento.

## MÉTODO

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade do Oeste do Paraná (UNIOESTE) (Parecer nº 503/2010-CEP), realizou-se este estudo retrospectivo, analisando-se os prontuários de todos os pacientes submetidos à diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD) no período de 01 de setembro de 2000 a 01 de fevereiro de 2011 na Renalclin Oeste Ltda. Foram registrados os seguintes dados: idade, sexo, raça, data do início e término do tratamento, situação atual dos pacientes, complicações observadas,

número de episódios de peritonites, germes causadores, tratamentos realizados e evolução dos pacientes.

O diagnóstico de peritonite foi feito quando houve sinais e sintomas de inflamação peritoneal; líquido peritoneal turvo com contagem elevada de células; demonstração de bactérias no efluente peritoneal através da coloração de Gram ou por cultura. O protocolo de tratamento das peritonites bacterianas foi feito de acordo com ISPD 2005 (Sociedade Internacional de Diálise Peritoneal) com a utilização de antibiótico com cobertura para Gram-positivos (vancomicina ou cefalosporina de primeira geração) e Gram-negativos (cefalosporina de terceira geração ou aminoglicosídeo), sendo utilizado inicialmente cefazolina (1 g em uma bolsa por dia) associada à gentamicina (60 mg em uma bolsa por dia), adequando o esquema conforme o antibiograma.

As amostras foram obtidas asépticamente a partir da primeira bolsa de diálise peritoneal drenada, em volume de dialisado de 5 a 10 mL, sendo em seguida inoculado em um meio aeróbio e em um meio anaeróbio. Os exames coletados foram realizados no Laboratório Álvaro da cidade de Cascavel, utilizando os critérios que seguem: as amostras foram colhidas em frascos estéreis e semeadas em incubadora a 37° C, analisados após 24 e 48 horas. Caso não tenha ocorrido crescimento de micro-organismos em 48 horas foi considerado como cultura negativa (ausência de bactérias), ou cultura positiva com isolamento do germe quando houve crescimento bacteriano. Os meios de cultura utilizados foram: placa tripla, meio clid, Maconkey e ágar sangue.

Os dados foram armazenados em banco de dados do programa Microsoft Excel e analisados por meio das estatísticas descritivas: média aritmética e desvio-padrão. Foi calculada a incidência de peritonites. Foram comparados os grupos com e sem peritonite. As variáveis contínuas foram comparadas utilizando-se o teste *t* de Student. As variáveis categóricas foram expressas em porcentagem e comparadas pelo teste do Qui-quadrado ou Exato de Fisher conforme o tamanho da amostra. O valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

## RESULTADOS

No período do estudo 111 pacientes foram submetidos à CAPD. A idade média dos pacientes no início do tratamento foi de 61,8 ± 12,8 anos (variando de 16 a 90 anos). O sexo masculino e a raça branca predominaram em 64 (57,6%) e 97 (87,4%) pacientes, respectivamente. A diálise peritoneal foi o primeiro método de escolha para o tratamento em 82% dos pacientes. As principais doenças de base foram o diabetes *mellitus* (35,1%) e a nefrosclerose hipertensiva (33,3%). A tabela 1 apresenta as principais características desta população. Foram observados 57 casos de peritonite em 40 pacientes, sendo 22 pacientes (55%) masculinos e 90% pertencentes à raça branca. O tempo médio de seguimento foi de 30,1 ± 25,4 meses. A incidência de peritonite foi de 0,6 episódios por paciente/ano. Foram localizadas 17 (15,3%) culturas de líquido peritoneal, destas 10 (58,8%) com crescimento bacteriano. Os agentes infecciosos isolados foram predominantemente

germes Gram-negativos em seis episódios, correspondendo a 66,7%. A tabela 2 apresenta todos os agentes isolados. O tratamento realizado foi inicialmente cefazolina e gentamicina, sendo utilizados posteriormente conforme antibiograma, a vancomicina, sulfametoxazol + trimetoprim, amicacina, ceftepime, dentre outros. A evolução foi satisfatória em 90% dos casos, sendo necessária a retirada do cateter em quatro (10%) pacientes, em dois deles no primeiro e em dois no segundo episódio de peritonite. Não ocorreu nenhum óbito como complicação da peritonite. Quando se compararam os dados dos pacientes que evoluíram com peritonite com os demais, observou-se que não houve diferença estatisticamente significativa quanto à idade, sexo, raça, tempo de diálise, presença de diabetes *mellitus*, modalidade de diálise peritoneal e tratamento hemodialítico inicial (Tabela 3).

Tabela 1 – Características gerais dos pacientes que se submeteram à diálise peritoneal nos últimos 10 anos.

Variáveis	Frequência	Porcentagem
Sexo		
Masculino	64	57,7
Feminino	47	42,3
Raça		
Branca	97	87,4
Negra	9	8,1
Amarela	5	4,5
Doenças de base		
DM	39	35,1
HA	37	33,3
GNC	12	10,8
PC	9	8,1
RP	7	6,3
UO	1	0,9
Outras etiologias	6	5,4
Causa dos óbitos		
CV	36	48,6
Sepse	18	24,3
Outros	20	27,0

DM = diabetes *mellitus*; HA = hipertensão arterial; GNC = glomerulonefrite crônica; RP = rins policísticos; UO = uropatia obstrutiva; CV = cardiovascular.

Tabela 2 – Distribuição dos episódios de peritonite em pacientes submetidos à diálise peritoneal em função do agente etiológico identificado.

Agente Etiológico Identificado	Frequência	Porcentagem
Gram-positivos (n = 4)		
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	17,6
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	5,9
Gram-negativos (n = 6)		
<i>Escherichia coli</i>	1	5,9
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	5,9
<i>Enterobacter sp.</i>	2	11,8
<i>Proteus sp.</i>	1	5,9
<i>Citrobacter freundii</i>	1	5,9
Cultura negativa	7	41,2

Tabela 3 – Comparação dos pacientes submetidos à diálise peritoneal com ou sem peritonites.

	Com Peritonite (N = 40)	Sem Peritonite (N = 71)	Valor de p
Idade média (anos)	55,6 ± 16,6	55,4 ± 15,4	0,699*
Sexo			0,671†
Masculino	22 (55,0%)	42 (59,0%)	
Feminino	18 (45,0%)	29 (41,0%)	
Raça			0,902‡
Branca	36 (90,0%)	61 (86,0%)	
Negra	3 (7,5%)	6 (8,0%)	
Amarela	1 (2,5%)	4 (6,0%)	
Tempo médio de diálise (meses)	33,4 ± 26,3	27,4 ± 24,3	0,233*
Diabético	12 (30,0%)	27 (38,0%)	0,395†
APD	1 (2,5%)	3 (4,2%)	1,000‡
HD inicialmente	7 (17,5%)	13 (18,3%)	0,915*

APD = diálise peritoneal automatizada; HD = hemodiálise

\*Teste t de Student; † Teste de Qui-quadrado; ‡ Teste Exato de Fisher

## DISCUSSÃO

Foram avaliados 111 pacientes submetidos num período de 10 anos, por pelo menos 30 dias ininterruptos, ao programa de diálise peritoneal ambulatorial contínua, para estudar a incidência de peritonites e as características gerais dos pacientes, comparando os com peritonite com aqueles que não a apresentaram.

Em fevereiro de 2011, 10,9% dos pacientes estavam em CAPD. Dados da literatura apontam que no Brasil 10,6%<sup>9</sup> são tratados por esta modalidade, 8,8% da população americana<sup>10</sup> e 74% da população mexicana sob terapia dialítica<sup>11</sup>, mostrando variabilidade grande na escolha do método de terapia substitutiva da função renal.

As taxas de peritonites vêm diminuindo nos últimos anos em virtude dos avanços das técnicas de diálise peritoneal. Apesar disso, ainda permanece como principal falha terapêutica, além de ocasionalmente culminar com óbito do paciente<sup>4,12,13</sup>. A peritonite é a principal complicação dos pacientes em diálise peritoneal tanto na forma manual (CAPD) quanto na automatizada (APD). No presente estudo observou-se que poucos pacientes foram tratados em APD, o que pode ter contribuído para ocorrência maior no número de peritonites. No estudo de Price e Suki<sup>14</sup>, as taxas de peritonite em CAPD foram de 1,67 e de 0,66 episódios/paciente/ano em APD. No estudo de Huang e col.<sup>15</sup> as taxas de peritonite em CAPD foram de 0,28 e de 0,15 episódios/paciente/ano em APD. Há muita divergência na literatura com relação à incidência de peritonites em diálise peritoneal, provavelmente realidades diferentes e critérios de seleção para modalidades muito variáveis explicam esta discrepância.

Segundo a ISPD (Sociedade Internacional de Diálise Peritoneal) admitem-se como meta para um centro de diálise peritoneal índices de peritonite não maiores que um episódio a cada 18 meses (0,67 episódios/paciente/ano)<sup>16</sup>. Nesse estudo a incidência de peritonite foi de 0,6 episódios/paciente/ano, considerada aceitável. Estudos nacionais mostram incidências diferentes nas várias regiões do país. Fernandes e col.<sup>17</sup>, em um grande estudo multicêntrico nacional (Brazilian Peritoneal Dialysis Multicenter

Study – BRAZPD), relataram o índice de 0,4 episódios/paciente/ano (um episódio a cada 30 meses), ao passo que Moraes e col.<sup>18</sup>, observaram 0,8 episódios/paciente/ano (um episódio a cada 14,6 meses) durante 25 anos de observação em um único centro.

Em estudo realizado no Qatar<sup>19</sup> onde foram observados 118 episódios de peritonites, sendo isolados 47 micro-organismos Gram-positivos (40%); 29 (24%) Gram-negativos e nove (8%) fungos. Neste estudo a cultura foi negativa em 28% dos episódios de peritonites. No presente estudo observou-se predominância de germes Gram-negativos, porém quando considerou-se o principal germe, o mais frequente foi o *Stafilococcus aureus*. A maioria dos autores internacionais descreve os micro-organismos Gram-positivos como os principais causadores das peritonites, sendo o *Staphylococcus epidermidis* o mais frequente<sup>20</sup>. Já alguns autores latino-americanos<sup>15</sup> relatam o *Staphylococcus aureus* como o principal agente etiológico. Limitações deste estudo incluem o fato de ser retrospectivo, tendo ocorrido extravio de muitas culturas, porém os dados referentes ao diagnóstico das peritonites são seguros e servirão de base para futuros estudos.

## CONCLUSÃO

A incidência de peritonite neste estudo foi baixa, considerada aceitável para a realidade local. Uma melhor observação do número de casos de peritonite em pacientes submetidos à CAPD, abordagem diagnóstica e terapêutica são chaves fundamentais para desenvolver estratégias para reduzir a incidência de infecção entre estes pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. National Kidney Foundation. K/DOQ Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Executive Summary New York; 2002.
2. Boen ST, Mion CM, Curtis FK, et al. Periodic peritoneal dialysis using the repeated puncture technique and an automatic cycling machine. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1964;10(10):409-14.
3. Barrera P, Zambrano P, Contreras A, et al. Complicaciones infecciosas en diálisis peritoneal crónica. *Rev Chil Pediatr* 2008;79(5):522-36.
4. Krishnan M, Thodis E, Ikonopoulou D, et al. Predictors of outcome following bacterial peritonitis in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2002;22(5):573-81.
5. Voinescu CG, Khanna R. Peritonitis in peritoneal dialysis. *Int J Artif Organs* 2002;25(4):249-60.
6. SBN, Sociedade Brasileira de Nefrologia. Censos de Diálises. Disponível em: <http://www.sbn.org.br/index.censos10>. Acesso em 05 de fevereiro de 2011.
7. Pajek J, Gucek A, Skoberne A, et al. Severe peritonitis in patients treated with peritoneal dialysis: a case series study. *Ther Apher Dial* 2011;15(3):250-6.
8. Alves FR. Revisão/atualização em diálise: infecções relacionadas ao cateter. *J Bras Nefrol* 1997;19(4):442-6.
9. Censo SBN 2008. Resultados do Censo 2008; 1 Disponível na internet no site: <HTTP://WWW.sbn.org.br/censos.htm>. Acesso em 20 de fevereiro de 2011.
10. Collins AJ, Kasiske B, Herzog C, et al. United States Renal Data System 2005 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 2006;47:A5-6.
11. Cueto-Manzano AM, Rojas-Campos E. Status of renal replacement therapy and peritoneal dialysis in México. *Perit Dial Int* 2007;27(2):142-8.
12. Szeto CC, Chow KM, Wong TY, et al. Feasibility of resuming peritoneal dialysis after severe peritonitis and Tenckhoff catheter removal. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(4):1040-5.
13. Stingham AE, Barretti P, Pecoits-Filho R. Factors contributing to differences in peritonitis rates between centers and regions. *Perit Dial Int* 2007;27(Suppl 2):S281-5.
14. Price CG, Suki WN. New modifications of peritoneal dialysis: options in the treatment of patients with renal failure. *Am J Nephrol* 1981;1(2):97-104.
15. Huang JW, Hung KY, Yen CJ, et al. Comparison of infectious complications in peritoneal dialysis patients using either a twin-bag system or automated peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(3):604-7.
16. Piraino B, Bailie GR, Bernardini J, et al. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2005 update. *Perit Dial Int* 2005;25(2):107-31.
17. Fernandes N, Bastos MG, Cassi HV, et al. The Brazilian Peritoneal Dialysis Multicenter Study (BRAZPD): characterization of the cohort. *Kidney Int Suppl* 2008;108:S145-51.
18. Moraes TP, Pecoits-Filho R, Ribeiro SC, et al. Peritoneal dialysis in Brazil: twenty-five years of experience in a single center. *Perit Dial Int* 2009;29(5):492-8.
19. Shigidi MM, Fituri OM, Chandy SK, et al. Microbial spectrum and outcome of peritoneal dialysis related peritonitis in Qatar. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010;21(1):168-73.
20. Mujais S. Microbiology and outcomes of peritonitis in North America. *Kidney Int Suppl* 2006;103:S55-62.

# Comparação entre o efeito imediato e agudo de três protocolos de alongamento dos músculos isquiotibiais e paravertebrais\*

## *Comparison between the immediate and acute effect of three stretching protocols of hamstrings and paravertebral muscles*

Juliana Schmatz Mallmann<sup>1</sup>, Juliana Moesch<sup>1</sup>, Flávia Tomé<sup>1</sup>, Lizyana Vieira<sup>1</sup>, Rodolfo Tozeto Ciqueleiro<sup>2</sup>, Gladson Ricardo Flor Bertolini<sup>1</sup>

\*Recebido Curso de Fisioterapia da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE). Cascavel, PR.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Vários estudos apontam que o alongamento muscular aumenta a flexibilidade, mas poucas pesquisas comparam métodos no seu efeito imediato e agudo, principalmente com respeito ao chamado cinesioalongamento. O objetivo deste estudo foi comparar o efeito imediato e agudo de três protocolos de alongamento dos músculos isquiotibiais e paravertebrais, quanto à flexibilidade articular e a extensibilidade muscular.

**MÉTODO:** Utilizou-se 41 voluntários, com extensibilidade de isquiotibiais limitada. Os participantes foram aleatorizados em três grupos: alongamento ativo estático (AE) (n = 14), facilitação neuromuscular proprioceptiva (FNP) (n = 14) e cinesioalongamento (CA) (n = 13). Realizaram-se três avaliações por prancha de goniometria e pelo banco de Wells; a primeira antes do protocolo de alongamento, a segunda imediatamente após e a terceira 24 horas após. Os alongamentos foram realizados em ambos os membros inferiores e sustentados por 32 segundos. Os dados foram analisados pela Análise de Variância, com nível de significância 5%.

**RESULTADOS:** houve diferença significativa entre a primeira e a segunda avaliação para grupos AE e CA na prancha de goniometria. Todos os grupos apresentaram diferença significativa entre a segunda e terceira avaliação. Quando observados os resultados obtidos com a avaliação do banco de Wells, houve diferença significativa em todos os grupos se comparado a primeira avaliação com a segunda. Quando se comparou a segunda e terceira

avaliação, os grupos AE e FNP apresentaram diferença significativa. Não houve diferença significativa quando comparado os três protocolos de alongamento entre si, nos dois instrumentos.

**CONCLUSÃO:** O efeito imediato do alongamento é o aumento da flexibilidade articular e da extensibilidade muscular. Já o efeito agudo mostrou que há uma perda dos ganhos obtidos, não sendo significativa no grupo CA.

**Descritores:** Exercícios de alongamento muscular, Flexibilidade articular, Substâncias viscoelásticas.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Several studies show that muscle stretching increases flexibility, but little research comparing methods in your immediate and acute, especially with respect to the call kinesio stretching. To evaluate and compare acute and immediate effects of three protocols for stretching hamstrings and paravertebral muscles, as the joint flexibility and muscle extensibility.

**METHOD:** We used 41 volunteers, with hamstrings limited extensibility. The participants were randomized into three groups: active static stretching – AS (n = 14), proprioceptive neuromuscular facilitation – PNF (n = 14) and kinesio stretching – KS (n = 13). In total, three assessments by goniometry board and Wells bench, the first before the stretching protocol, immediately after the second and third after 24 hours. The stretches were performed in both legs and sustained for 32 seconds. The data were analyzed by ANOVA with significance level of 5%.

**RESULTS:** the goniometry evaluation board there was significant difference between the first and second assessment for groups AE and KS. All groups showed significant difference between the second and third assessment. When observing results of the evaluation of the Wells bench was significant in all groups when compared to the first evaluation with the second. When comparing the second and third assessment, the groups AE and PNF showed significant difference. There was no significant difference when comparing each stretching protocols among themselves.

**CONCLUSION:** The immediate effect of stretching is to increase joint flexibility and extensibility of muscle. Since the acute effect showed that there are a loss of gain obtained, not being significant in the KS.

**Keywords:** Joint flexibility, Muscle stretching exercises, Viscoelastic substances.

1. Graduado em Fisioterapia pela Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE). Cascavel, PR, Brasil
2. Graduando do Curso de Fisioterapia Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE). Cascavel, PR, Brasil
3. Doutor, Docente do Curso de Fisioterapia da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE). Cascavel, PR, Brasil

Apresentado em 13 de junho de 2011

Aceito para publicação em 29 de agosto de 2011

Endereço para correspondência:

Dr. Gladson Ricardo Flor Bertolini

Rua Universitária, 2069 – Jardim Universitário

Colegiado de Fisioterapia, CCBS, Campus Cascavel da UNIOESTE

85819-110 Cascavel, PR.

E-mail: gladson\_ricardo@yahoo.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

## INTRODUÇÃO

A flexibilidade é a capacidade de mover uma ou mais articulações utilizando toda amplitude de movimento (ADM)<sup>1,2</sup>. Refere-se mais especificamente à habilidade da unidade musculotendínea em alongar-se enquanto um segmento corporal ou articulação se move<sup>3,4</sup>.

Para aumentar a ADM (ou a flexibilidade), frequentemente, usa-se o alongamento como meio de aprimorar a excursão dos músculos relacionados à determinada articulação<sup>5</sup> e o resultado pode ser visualizado logo após a realização do mesmo. Porém, relatos na literatura indicam que este ganho imediato é perdido após o término da sessão<sup>6-9</sup>. Tal fato pode ser explicado pelas características viscoelásticas dos componentes musculares<sup>3</sup>.

Observa-se também, em alguns estudos, ganho residual (agudo) da flexibilidade persistente por 24h, depois de uma manobra de alongamento, porém tal ganho não é significativo na maior parte deles<sup>6-8</sup>. É possível que isto seja decorrente da histerese inerente aos sistemas viscoelásticos<sup>6</sup>.

A viscoelasticidade é a soma das propriedades elásticas e viscosas do complexo musculotendíneo, ou seja, o tecido se deforma sob tração e retorna ao seu comprimento original quando a carga é retirada<sup>10</sup>. Tanto a deformação quanto o retorno demoram certo tempo para acontecer e não ocorrem de maneira proporcionalmente igual, havendo perda de energia<sup>10,11</sup>.

Além disso, supõe-se que o alongamento gere aumento do limiar da dor durante sua realização, fazendo com que parte do ganho de flexibilidade, percebido após exercícios de alongamento, se deva ao aumento da tolerância ao estiramento<sup>12,13</sup>.

Existem vários tipos de alongamentos aplicados na prática clínica, e alguns exemplos são: o estático, a facilitação neuromuscular proprioceptiva (FNP) e o cinesioalongamento. O estático é uma técnica que consiste em afastar a origem da inserção muscular aplicando uma força externa controlada em direção, velocidade, intensidade e duração<sup>9,14</sup>. O FNP combina alongamento estático, contração e relaxamento isométrico, seguido de outro alongamento estático<sup>15</sup>, ocasionando uma inibição autogênica do músculo a ser alongado<sup>12</sup>. O cinesioalongamento é uma técnica que combina três momentos de alongamento, sendo eles o alongamento estático ativo, passivo e o FNP, respectivamente<sup>16</sup>.

Vários estudos apontam que os protocolos de alongamento aumentam a flexibilidade, mas variações em seus métodos podem compor estratégias diferenciadas para o treinamento, alterando dessa maneira os resultados finais<sup>1,3</sup>. Além disso, poucas são as pesquisas que comparam tais métodos no seu efeito imediato e agudo, justificando a elaboração deste estudo. Também se destaca a importância de avaliar um método ainda pouco descrito na literatura, o cinesioalongamento.

O objetivo deste estudo foi comparar o efeito imediato e agudo de três protocolos de alongamento (estático, FNP e cinesioalongamento) dos músculos isquiotibiais e paravertebrais, quanto à flexibilidade articular e a extensibilidade muscular.

## MÉTODO

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisas em Humanos da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), protocolo nº 25536/2008, realizou-se este ensaio clínico,

aleatório e duplamente encoberto. As avaliações e o protocolo de alongamento foram realizados no Laboratório de Estudos das Lesões e Recursos Fisioterapêuticos da UNIOESTE.

Participaram do estudo 41 indivíduos jovens e saudáveis (36 mulheres e cinco homens), com idades entre 18 e 30 anos, com média de  $20,12 \pm 2,75$  anos, com extensibilidade de isquiotibiais limitada, não podendo ultrapassar 160° de extensão de joelho na movimentação ativa, com o quadril a 90° de flexão. Os sujeitos foram excluídos na presença de algum tipo de doença musculoesquelética que comprometesse a realização do protocolo de atendimento e avaliação.

Após os esclarecimentos aqueles sujeitos que se mostraram de acordo com a intervenção assinaram previamente à primeira avaliação um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Os participantes, depois de subdivididos em categorias de restrição (entre 124-130°, 131-140°, 141-150° e 151-158°), foram aleatorizados em três grupos por meio de sorteio cego. Um grupo realizou exercícios de alongamento ativo estático (AE) (n = 14), o outro executou exercícios de alongamento por facilitação neuromuscular proprioceptiva (FNP) (n = 14) e um terceiro grupo fez exercícios de cinesioalongamento (CA) (n = 13). Em todos os grupos de alongamento de isquiotibiais os dois membros inferiores do voluntário foram submetidos ao exercício. A sessão de alongamento foi precedida de cinco minutos de aquecimento na bicicleta ergométrica.

### Momentos da Avaliação

O estudo foi composto por três avaliações, realizadas durante dois dias. No primeiro dia, os indivíduos foram submetidos à mensuração da extensibilidade de isquiotibiais por meio da prancha de goniometria e da flexibilidade da cadeia posterior pelo Banco de Wells (1ª avaliação). Após a mensuração destas variáveis os protocolos de alongamento foram aplicados, e então os sujeitos foram reavaliados imediatamente após (2ª avaliação). No segundo dia, para acompanhamento do efeito agudo do alongamento, a amostra foi novamente avaliada (3ª avaliação) no mesmo horário do dia anterior.

Todas as avaliações foram realizadas por um único avaliador cego, treinado para os métodos de avaliação, que não tinha conhecimento sobre qual grupo de alongamento participava o sujeito avaliado.

### Instrumentos de avaliação

Para a mensuração da extensibilidade dos músculos isquiotibiais foi utilizada uma adaptação de prancha de goniometria. O voluntário foi posicionado em decúbito dorsal com o quadril direito sustentado a 90° de flexão e o membro inferior esquerdo estendido. O paciente foi submetido à extensão passiva do joelho até o ponto de em que o avaliador sentisse resistência ao estiramento, indicando ser esta a amplitude máxima de movimento. Após essa medida o procedimento repetiu-se na perna esquerda.

Para a mensuração da flexibilidade da cadeia posterior (músculos paravertebrais, glúteos máximos, isquiotibiais e tríceps sural) foi utilizado o Banco de Wells. O indivíduo foi posicionado sentado sobre um colchonete, com os pés ligeiramente afastados em pleno contato com a face anterior do banco. Os membros

inferiores permaneceram com extensão de joelho e flexão da articulação coxofemoral. Posteriormente, com as mãos sobrepostas, os indivíduos foram orientados a mover o escalímetro do banco por meio de uma flexão do tronco até o máximo que lhes fosse possível, mantendo extensão de joelhos, cotovelos e punhos. O valor obtido foi expresso em centímetros (cm).

#### **Protocolo do alongamento ativo estático**

No alongamento de paravertebrais solicitou-se que o sujeito, em decúbito dorsal, flexionasse os joelhos e o quadril trazendo as pernas de encontro com o tórax e flexionasse a cabeça de encontro com as pernas. Esta posição foi mantida durante 32 segundos.

Para o alongamento estático de isquiotibiais utilizou-se um exercício comumente utilizado. O voluntário ficou em posição ortostática, de frente a uma maca, com flexão de quadril e apoio do calcanhar direito (com o joelho estendido e com dorsiflexão plantar) sobre a maca. O membro inferior oposto poderia ficar em ligeira flexão. Em seguida inclinou o tronco para frente com os braços estendidos ao longo do membro inferior direito até sentir ligeiro desconforto do estiramento na parte posterior da coxa. Esta posição foi mantida durante 32 segundos. O mesmo procedimento foi repetido com o membro inferior oposto.

#### **Protocolo da Facilitação Neuromuscular Proprioceptiva**

Para alongar os músculos paravertebrais o indivíduo sentou-se, em um colchonete, com o quadril o mais perto possível de 90° de flexão, com os joelhos semifletidos, então flexionou o tronco em direção aos pés, até referir um ligeiro desconforto provocado pelo alongamento na região da musculatura paravertebral. O terapeuta, posicionado atrás do paciente, solicitou que este realizasse força máxima para estender o tronco, durante 5 segundos, enquanto o pesquisador resistia ao movimento. Em seguida o terapeuta orientou que o paciente relaxasse e guiou o seu tronco a uma nova posição de flexão alongando por 32 segundos.

No alongamento de isquiotibiais baseado em FNP o participante colocou-se em decúbito dorsal e teve sua coxa esquerda estabilizada pelo pesquisador. O terapeuta flexionou passivamente o quadril direito do participante com joelho estendido até a posição em que este referiu desconforto nos isquiotibiais, e apoiou o membro inferior direito do indivíduo em seu ombro esquerdo. Ao sinal do pesquisador, foi solicitado que o voluntário realizasse força máxima para estender o quadril por 5 segundos, contra-resistência. Ao final dos 5 segundos, o voluntário relaxou e em seguida teve o quadril flexionado passivamente, até referir um novo desconforto, o tempo de manutenção está dentro de uma faixa usualmente utilizada dentro do campo fisioterapêutico. O membro foi mantido nesse ponto por 32 segundos. A manobra foi repetida com o membro inferior esquerdo.

#### **Protocolo do cinesioalongamento**

No alongamento da musculatura paravertebral o indivíduo sentou-se em tríplex flexão e deslocou seu tronco para frente, flexionando a coluna cervical. Este procedimento foi mantido por oito segundos e repetido três vezes, este tempo de manutenção foi realizado pela indicação da técnica segundo Lucas<sup>16</sup>. A diferença entre cada repetição é que na primeira delas o sujei-

to realizou o movimento até o seu limite e o profissional somente o estabilizou, por oito segundos nesta postura. Na segunda repetição o terapeuta tracionou levemente o indivíduo, aumentando o estímulo de alongamento, durante oito segundos (as duas posturas são adaptações do alongamento estático). Na última repetição o indivíduo foi tracionado pelo mesmo período, e completado o tempo, o profissional solicitou que o indivíduo se afastasse na tentativa de estender o tronco, durante oito segundos, sendo impedido pelo mesmo, produzindo contração isométrica. Ao término deste intervalo de isometria, o voluntário relaxou e o terapeuta tracionou-o levemente, mais uma vez por mais oito segundos (uma adaptação do FNP). No total, o paciente realizou 32 segundos de alongamento.

O cinesioalongamento de isquiotibiais foi executado com o indivíduo sentado, com extensão do membro inferior dominante, associado à flexão e abdução do membro contralateral. O membro superior não dominante foi tracionado pelo terapeuta durante o exercício. O voluntário foi orientado a deslocar seu tronco para frente, realizando também dorsiflexão do tornozelo e flexão anterior da cabeça. Este procedimento foi mantido por oito segundos e repetido três vezes. Assim como nos paravertebrais, a primeira repetição do cinesioalongamento dos isquiotibiais foi realizada com o sujeito movendo-se até o seu limite, e o profissional somente estabilizando-o na postura, e a segunda repetição foi executada com tracionamento leve, tendo cada uma das posturas duração de oito segundos. Na terceira repetição o voluntário foi tracionado pelo mesmo período, e completado o tempo solicitou-se que o indivíduo tracionasse-o na tentativa de estender o tronco, durante oito segundos, sendo impedido pelo mesmo. Ao término deste intervalo, o voluntário relaxou e o terapeuta tracionou-o levemente mais uma vez por mais oito segundos<sup>16</sup>. O protocolo foi repetido no membro não dominante.

#### **Análise Estatística**

Os dados foram analisados com uso de ANOVA medidas repetidas (para comparação intragrupo) e unidirecional (para comparação entre os grupos). Como pós-teste utilizou-se o teste de Tukey. Em todos os casos o nível de significância aceito foi  $p < 0,05$ .

## **RESULTADOS**

Os resultados obtidos com a avaliação da prancha de goniometria mostraram que houve diferença significativa entre a primeira avaliação e segunda avaliação para os grupos (AE) e CA. Quando se avaliou outros momentos, todos os grupos apresentaram diferença significativa entre a segunda e terceira avaliação (Gráfico 1).

Quando observados os resultados obtidos com a avaliação do Banco de Wells, estes mostraram que houve diferença significativa em todos os grupos quando comparado a primeira avaliação com a segunda avaliação. Quando se avaliou a segunda e terceira avaliação, os grupos AE e FNP apresentaram diferença significativa (Gráfico 2).

Não houve diferença significativa quando comparado os três protocolos de alongamento entre si, tanto na prancha de goniometria quanto no Banco de Wells, nas três avaliações.

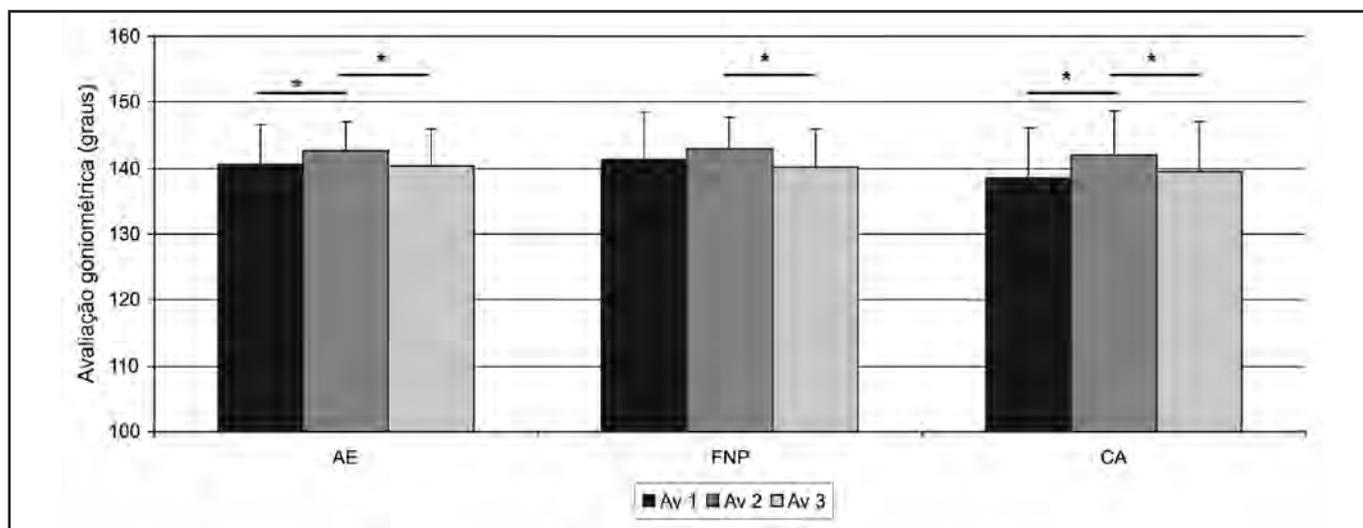


Gráfico 1 – Valores da extensibilidade dos músculos isquiotibiais observados para os grupos de alongamento estático (AE), facilitação neuromuscular proprioceptiva (FNP) e cinesioalongamento (CA), nos diferentes momentos de avaliação com a prancha de goniometria.

\*Diferença estatisticamente significativa.

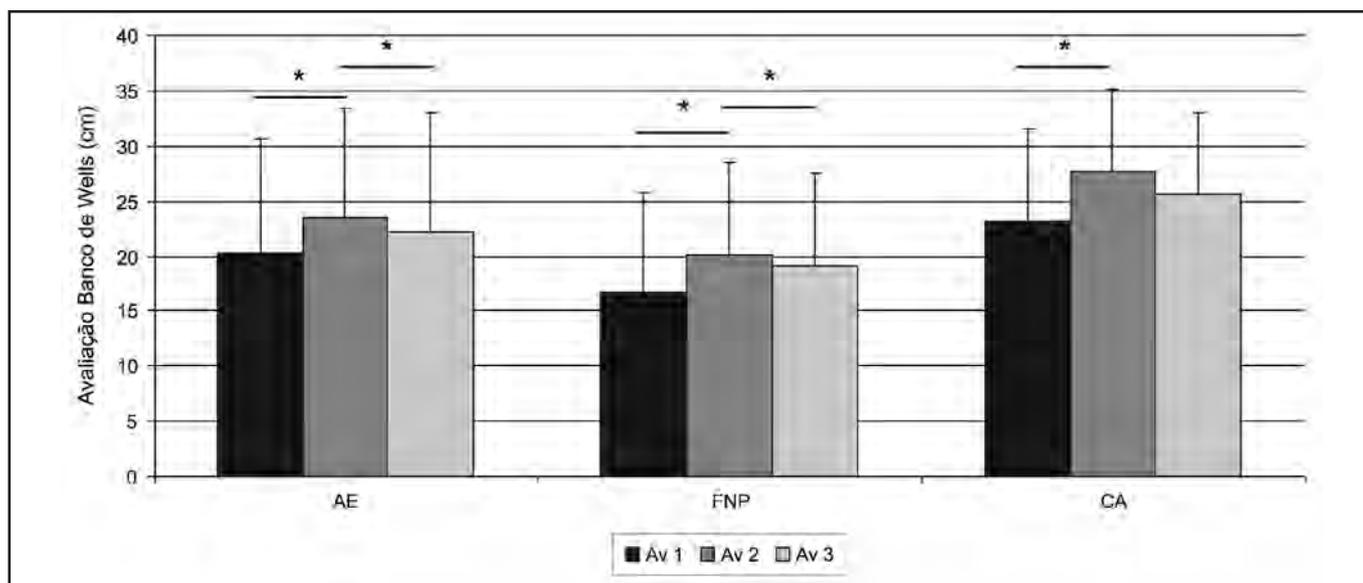


Gráfico 2 – Valores da flexibilidade da cadeia posterior observados para os grupos de alongamento estático (AE), Facilitação neuromuscular proprioceptiva (FNP) e cinesioalongamento (CA), nos diferentes momentos de avaliação com o Banco de Wells.

\*Diferença estatisticamente significativa.

## DISCUSSÃO

Os treinos de flexibilidade têm sido preconizados como um importante componente da função motora, devido a seus benefícios nas atividades funcionais<sup>4,6</sup>, na prevenção de lesões<sup>9,11,12</sup>, no relaxamento muscular<sup>6,7</sup>, no aumento da ADM<sup>5,7</sup>, no desempenho atlético<sup>4,6,8,11</sup>, entre outros. Por isso o objetivo deste estudo foi avaliar e comparar o efeito imediato e agudo de três protocolos de alongamento (estático, FNP e cinesioalongamento), dos músculos isquiotibiais e paravertebrais, quanto à flexibilidade articular e extensibilidade muscular. O tempo de alongamento de 32s foi padronizado, para que o estímulo, para os três grupos, tivesse duração semelhante, de forma contínua (estático e FNP) ou fra-

cionada (cinesioalongamento).

É importante enfatizar que a prancha de goniometria utilizada aqui e desenvolvida por Brasileiro, Faria e Queiroz<sup>1</sup>, avalia a extensibilidade dos músculos isquiotibiais, diferente da avaliação com o Banco de Wells<sup>17</sup>, que avalia a flexibilidade de toda cadeia posterior, inclusive a extensibilidade dos isquiotibiais. Desta forma, o grupo FNP não apresentou ganho significativo da extensibilidade dos isquiotibiais, porém, apresentou ganho de flexibilidade da cadeia posterior.

De maneira contrária, Spornoga e col.<sup>7</sup> analisaram a extensibilidade dos músculos isquiotibiais em 30 indivíduos do sexo masculino, logo após protocolo de alongamento FNP (cinco vezes contra-relaxa, com duração de sete segundos). As medições fo-

ram registradas a 0, 2, 4, 6, 8, 16 e 32 minutos após alongamento e constataram que houve um aumento significativo da ADM, de extensão do joelho, no grupo experimental após o alongamento, porém este aumento durou apenas seis minutos.

Estudos semelhantes ao anterior, aplicando o alongamento estático<sup>5,9</sup>, corroboram com os achados de que logo após o alongamento há aumento da extensibilidade dos isquiotibiais, porém, com o passar do tempo este ganho é perdido, levando no máximo 48 horas para voltar aos valores pré-intervenção. No presente estudo, observou-se que o alongamento estático produziu ganho significativo, nos dois tipos de avaliação, mas, com 24 horas havia restauração dos valores, ou seja, o ganho de flexibilidade e extensibilidade foram perdidos.

As mudanças em curto prazo da flexibilidade, como o aumento imediato da ADM, para alguns autores se devem as propriedades viscoelásticas da unidade musculotendínea<sup>5,6,18</sup>. Isto é, quando o tecido muscular é exposto a uma força passiva de alongamento, ele se deforma devido às suas propriedades mecânicas. Quando esta força é mantida por certo período de tempo, ocorre uma deformação adicional do tecido de maneira tempo-dependente. Depois de retirada a tensão o tecido retorna ao seu comprimento original, também de maneira tempo-dependente<sup>10</sup>. Portanto, o ganho de ADM observado logo após programas de alongamento pode ser explicado pelo seu comportamento viscoelástico, que promove aumento transitório do comprimento muscular, que é rapidamente recuperável, voltando ao valor pré-intervenção após um curto período de tempo.

O ganho de flexibilidade imediato após uma sessão de alongamento pode ser explicado também pelo aumento da tolerância do indivíduo ao estiramento<sup>3,6,12,13</sup>. Os efeitos neurais proporcionam um aumento da ADM, antes do acionamento do sistema reflexo, com a posterior participação dos fusos e das ações inibitórias autogênicas e recíprocas<sup>3,19</sup>. Assim, acredita-se que o uso de técnicas de facilitação neuromuscular, como encontradas no grupo FNP e cinesioalongamento, poderiam produzir maior ganho ao comparar com o grupo de alongamento estático<sup>3,19</sup>, mas, tal resultado não foi encontrado.

Quanto à perda do ganho imediato da flexibilidade, alguns autores sugerem que esta se relaciona à influência das propriedades de tixotropia do músculo, quando este fica em repouso após o alongamento. Tixotropia é a propriedade de um tecido tornar-se mais líquido após o movimento e retornar à rigidez, estado de gel, com o repouso<sup>7,12</sup>. A tixotropia do músculo parece ser resultado de um aumento no número de ligações estáveis entre os filamentos de actina e miosina quando o músculo está em repouso<sup>7</sup>. Para o grupo cinesioalongamento, foi observado que a redução da flexibilidade da cadeia posterior não foi significativa após 24 horas do experimento; fato que ocorreu para os outros dois grupos. A explicação para tal resultado no grupo CA não foi encontrada, devido escassez de publicações sobre essa técnica.

Segundo Knight e col.<sup>20</sup>, o alongamento não se torna eficaz quando utilizado por menos de 6 segundos, mas é eficiente se aplicado por um tempo maior e com um número maior de repetições. Bandy e col.<sup>21</sup> concluíram que um alongamento sustentado por 30 segundos é tempo suficiente para um ganho máximo de ADM. Neste experimento optou-se por sustentar os alongamentos estáticos e FNP por 32 segundos, o que corresponde à soma das

quatro vezes de oito segundos realizadas no cinesioalongamento. Observa-se por meio dos resultados obtidos que nenhum protocolo de alongamento foi mais efetivo que o outro. Pode-se utilizar tanto o alongamento estático e o FNP separadamente, quanto associá-los em uma técnica (cinesioalongamento), dependendo somente da escolha e disponibilidade do terapeuta e seu local de trabalho. Isto vai de encontro com algumas pesquisas que apontam que não há diferenças significativas entre o alongamento estático e FNP<sup>7,8,22</sup>, pelo menos quanto aos efeitos a curto prazo.

Esta pesquisa limitou-se em analisar a diferença entre os alongamentos estáticos, FNP e cinesioalongamento nos seus efeitos imediatos e agudos, com o mesmo período de manutenção do estiramento, em indivíduos jovens, saudáveis. Pesquisas futuras poderão analisar a diferença entre estes alongamentos alterando o tempo e a frequência dos alongamentos, além da idade dos participantes e avaliar a permanência dos efeitos do alongamento por maior período.

## CONCLUSÃO

O efeito imediato do alongamento foi o aumento da flexibilidade articular e da extensibilidade muscular, menos da extensibilidade no grupo FNP. Já o efeito agudo mostrou que há uma perda do ganho de flexibilidade e extensibilidade obtidos imediatamente após a sessão de alongamento, mas esta redução, da flexibilidade, não foi significativa no grupo cinesioalongamento, mostrando um pequeno ganho residual.

## REFERÊNCIAS

1. Brasileiro JS, Faria AF, Queiroz LL. Influência do resfriamento e do aquecimento local na flexibilidade dos músculos isquiotibiais. *Rev Bras Fisioter* 2007;11(1):57-61.
2. Decoster LC, Scanlon RL, Horn KD, et al. Standing and supine hamstring stretching are equally effective. *J Athl Train* 2004;39(4):330-4.
3. Viveiros L, Polito MD, Simão R, et al. Respostas agudas imediatas e tardias da flexibilidade na extensão do ombro em relação ao número de séries e duração do alongamento. *Rev Bras Med Esporte* 2004;10(6):459-63.
4. Schuback B, Hooper J, Salisbury L. A comparison of a self-stretch incorporating proprioceptive neuromuscular facilitation components and a therapist-applied PNF-technique on hamstring flexibility. *Physiotherapy* 2004;90(2):151-7.
5. De Deyne PG. Application of passive stretch and its implications for muscle fibers. *Phys Ther* 2001;81(2):819-27.
6. Gama ZAS, Dantas AVR, Souza TO. Influência do intervalo de tempo entre as sessões de alongamento no ganho de flexibilidade dos isquiotibiais. *Rev Bras Med Esporte* 2009;15(2):110-4.
7. Spornoga SG, Uhl TL, Arnold BL, et al. Duration of maintained hamstring flexibility after a one-time, modified hold-relax stretching protocol. *J Athl Train* 2001;36(1):44-8.
8. DePino GM, Webright WG, Arnold BL. Duration of maintained hamstring flexibility after cessation of an acute static stretching protocol. *J Athl Train* 2000;35(1):56-9.
9. De Weijer VC, Gorniak GC, Shamus E. The effect of static stretch and warm-up exercise on hamstring length over the course of 24 hours. *J Orthop Sports Phys Ther* 2003;33(12):727-33.
10. Magnusson SP, Aagaard P, Nielson JJ. Passive energy return after repeated stretches of the hamstring muscle-tendon unit. *Med Sci*

- Sports Exerc 2000;32(6):1160-4.
11. Grandi L. Comparação de duas “doses ideais” de alongamento. *Acta Fisiatr* 1998;5(3):154-8.
  12. Gama ZAS, Medeiros CAS, Dantas AVR, et al. Influência da frequência de alongamento utilizando facilitação neuromuscular proprioceptiva na flexibilidade dos músculos isquiotibiais. *Rev Bras Med Esporte* 2007;13(1):33-8.
  13. Laroche DP, Connolly DAJ. Effects of stretching on passive muscle tension. *Am J Sports Med* 2006;34(6):1000-7.
  14. Feland JB, Myrer JW, Merrill RM. Acute changes in hamstring flexibility: PNF versus static stretch in senior athletes. *Phys Ther Sport* 2001;2(2):186-93.
  15. Woods K, Bishop P, Jones E. Warm-up and stretching in the prevention of muscular injury. *Sports Med* 2007;37(12):1089-99.
  16. Lucas RWC. *Terapêutica (Método STS – Strength Training Strategies): Cinesioalongamento*. Curitiba: Ed Digital; 2003.
  17. Cardoso JR, Azevedo NCT, Cassano CS, et al. Confiabilidade intra e interobservador da análise cinemática angular do quadril durante o teste sentar e alcançar para mensurar o comprimento dos isquiotibiais em estudantes universitários. *Rev Bras Fisioter* 2007;11(2):133-8.
  18. Taylor DC, Dalton Jr JD, Seaber AV, et al. Viscoelastic properties of muscle-tendon units: the biomechanical effects of stretching. *Am J Sports Med* 1990;18(3):300-9.
  19. Willy RW, Kyle BA, Moore SA, et al. Effect of cessation and resumption of static hamstring muscle stretching on joint range of motion. *J Orthop Sports Phys Ther* 2001;31(3):138-44.
  20. Knight CA, Rutledge CR, Cox ME, et al. Effect of superficial heat, deep heat and active exercise warm-up on the extensibility of the plantar flexors. *Phys Ther* 2001;81(6):1206-14.
  21. Bandy WD, Irion JM, Briggler M. The effect of time and frequency of static stretching on flexibility of the hamstring muscle. *Phys Ther* 1997;77(10):1090-7.
  22. Ford P, McChesney J. Duration of maintained hamstring ROM following termination of three stretching protocols. *J Sport Rehabil* 2007;16(1):18-27.

# Educação baseada em simulação em medicina de urgência e emergência: a arte imita a vida\*

## *Simulation-based education in urgency and emergency medicine: art imitates life*

Uri Adrian Prync Flato<sup>1</sup>, Helio Penna Guimarães<sup>2</sup>

\*Recebido do Centro de Ensino, Treinamento e Simulação do Hospital do Coração (CETES-HCor). São Paulo, SP.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Métodos tradicionais de ensino através de aulas didáticas e avaliação de conhecimento por testes escritos não são suficientes para garantir competência, qualidade e segurança aos pacientes críticos. Ambientes de medicina de urgência e emergência são classificados como organizações de alta complexidade e com risco potencial para que ocorram eventos adversos sérios. No intuito de minimizar estes eventos a educação baseada em simulação (EBS) vem de encontro com o aprendizado ativo em ambiente livre de risco (simulação), na qual se pode melhorar o conhecimento, as habilidades técnica e não técnicas, a liderança e a comunicação dos profissionais de saúde envolvidos. O objetivo desta revisão foi conceitualizar este processo de aprendizado (EBS) e descrever suas ferramentas para implementação na prática clínica.

**CONTEÚDO:** Como ferramenta de melhoria de qualidade hospitalar e segurança aos pacientes utilizam-se processos bem definidos como, por exemplo, a reflexão pós-experiência ou denominada *debriefing*, assim como utilização de simuladores para estruturar a EBS. O desenvolvimento de pesquisas nesta área é de extrema importância para justificar sua implementação e manutenção como modelo de ensino.

**CONCLUSÃO:** Portanto a familiaridade com esta nova ferramenta de ensino será indispensável em futuro próximo para garantir aos pacientes o melhor cuidado com o mínimo de risco

dentro do universo da medicina de urgência e emergência

**Descritores:** Educação. Medicina de urgência e emergência, Reflexão pós-experiência, Simulação.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Traditional methods of teaching through lectures and evaluation of knowledge through written tests are not sufficient to ensure competence, quality and safety for critically ill patients. Urgency and emergency medicine units are classified as organizations with high complexity and potential risk for serious adverse events. In order to minimize these events, the simulation-based education (SBE) is in line with active learning in an environment free of risk (simulation), which can improve the knowledge, technical and non-technical skill, leadership and communication of health professionals involved. The objective of this study are understand the process of learning (SBE) e describe tools to be applied in clinical practice.

**CONTENTS:** As a tool for improving hospital quality and safety to patients, it uses well-defined processes such as post-experience reflection or called *debriefing* and simulators to integrate the SBE. Development of research in this area is a main point to justify and implement this learning model.

**CONCLUSION:** Therefore familiarity with this new teaching tool will be indispensable in a near future to ensure patients the best care with minimal risk in the urgency and emergency medicine universe.

**Keywords:** Debriefing, Education, Simulation, Urgency and emergency medicine.

### INTRODUÇÃO

A fragmentação do conhecimento em especialidades e o aprendizado médico baseado em técnicas passivas, como por exemplo, aulas teóricas, testes escritos, comprovadamente diminuem a retenção do conhecimento e aplicabilidade na prática<sup>1</sup>. O treinamento assistido ou denominado tutorado com pacientes reais na prática clínica, vem a cada dia mudando à favor do método de aprendizado através de simulação, o qual proporciona um aprendizado consistente, reduzindo desfechos desfavoráveis no mundo real<sup>2-4</sup>. A implementação deste sistema integrado ou denominado Educação Médica Baseada em Simulação (EMBS) já faz parte do currículo educacional de muitas universidades na América do Norte e Europa<sup>5-7</sup>. Um exemplo prático deste modelo provém do pensador Confúcio (sábio chinês) o qual dizia: *O que eu escuto eu esqueço, o que eu vejo eu lembro e o que eu*

1. Médico Assistente da Unidade de Terapia Intensiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Médico Assistente do Setor de Ecocardiografia do Hospital do Coração (HCor). Instrutor do Centro de Ensino, Treinamento e Simulação do Hospital do Coração (CETES-HCor). São Paulo, SP, Brasil

2. Médico Coordenador do Centro de Ensino, Treinamento e Simulação do Hospital do Coração (CETES-HCor). Médico Coordenador do Setor de Urgências Clínicas e Unidade de Terapia Intensiva da Disciplina de Clínica Médica da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM). Vice-Presidente da Associação Brasileira de Medicina de Urgência e Emergência (ABRAMURGEM). São Paulo, SP, Brasil

Apresentado em 05 de julho de 2011

Aceito para publicação em 19 de agosto de 2011

Endereço para correspondência:

Dr. Uri Adrian Prync Flato  
Av. Artur de Almeida, 167  
04011-080 São Paulo, SP.  
Fone/Fax: (11) 5081-4531  
E-mail: uriflato@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

*pratico eu entendo*. Desta forma a simulação é um aprendizado com situações "próximas das reais", o qual se correlaciona com retenção do conhecimento por um tempo mais prolongado<sup>8</sup> e absorção do conteúdo de forma mais agradável e prazerosa do que o ensino usual. Existem diversas formas de utilizar o ensino baseado em simulação (EBS), desde avaliação e treinamento de procedimentos específicos (Part Task Trainers)<sup>9</sup> como, por exemplo, intubação orotraqueal com manequins, como seleção e avaliação comportamental de um candidato à residência médica através de situações simuladas<sup>10</sup>. Esta gama de possibilidades dentro da medicina e principalmente dentro da Medicina de Urgência e Emergência e Medicina Intensiva vem se tornando uma realidade no Brasil, como sua incorporação desde 2009 na seleção de candidatos ao título de especialista da Associação Medicina Intensiva Brasileira (AMIB).

Nos últimos 10 anos avanços tecnológicos relacionados ao desenvolvimento de manequins<sup>11</sup>, assim como, programas de computadores<sup>12</sup> para mimetizar situações reais como, por exemplo, realidade virtual<sup>13</sup> e/ou manequins de alta tecnologia (*high-technology simulator*)<sup>14</sup> (Figura 1), ou seja, com controle de funções respiratórias, cardíacas, neurológicas e voz comandada, possibilitam o aperfeiçoamento da medicina baseada em simulação. Através da simulação é possível facilitar o aprendizado entre os profissionais de saúde e minimizar as complicações relacionadas ao paciente decorrente de intervenções ou tratamentos inadequados<sup>15</sup>, ou seja, aumentar a segurança aos pacientes. As definições de simulação divergem na literatura, entretanto optou-se por utilizar a definição de Gaba<sup>16</sup>, uma das maiores autoridades atualmente em simulação médica: simulação é um processo de instrução que substitui o encontro com pacientes reais em troca de modelos artificiais como atores reais ou de realidade virtual, replicando cenários de cuidados ao paciente em um ambiente próximo da realidade com o objetivo de analisar e refletir as ações realizadas de forma segura.



Figura 1 – Laboratório de simulação de alta tecnologia.

## EDUCAÇÃO MÉDICA BASEADA EM SIMULAÇÃO

A utilização da EMBS não se limita a avaliação de conhecimentos técnico adquirido, mas pode mensurar e analisar comportamentos<sup>17</sup> frente a situações de gerenciamento de crise<sup>18</sup>, como por exemplo, relacionamento com familiares em

situações de paciente terminal<sup>19</sup>, liderança e relacionamento de equipe<sup>20</sup>. As unidades Medicina de Urgência e Emergência muitas vezes tornam-se locais inóspitos para pacientes, familiares e profissionais de saúde devido à gravidade da doença dos pacientes e necessidade de intervenções invasivas com tomada de decisões rápidas e que qualquer retardo pode comprometer a sua evolução. Devido uma série de variáveis relacionadas ao paciente crítico como monitorização multiparamétrica, equipe multiprofissional envolvida e necessidade de intervenções invasivas frequentes, a implementação de simulação de forma objetiva e centrada no paciente pode auxiliar estas tarefas no intuito de melhorar o desempenho dos profissionais de saúde<sup>21</sup>. Tradicionalmente a educação médica baseava-se em conhecimentos individuais, atitudes centradas em ensinamentos de professores, leituras de evidências científicas e prática de procedimentos em pacientes reais. É descrito na literatura<sup>22-28</sup> que 70% dos incidentes (erros e eventos adversos sérios) ocorridos em ambiente hospitalar estão relacionadas a fatores humanos e quando se projeta estes eventos nos cenários de Medicina de Urgência e Emergência talvez o número seja ainda maior<sup>27,28</sup>. A redução de incidentes através de medidas de prevenção de erros de fatores humanos; detecção precoce dos problemas, minimização de lesões e melhora no conhecimento, assim como nas habilidades dos profissionais pode ser obtido com esta ferramenta. Deve-se salientar que a simulação não é a solução do problema, mas sim, uma ferramenta que conjuntamente com outras variáveis (objetivo da simulação, experiência dos participantes, tecnologia utilizada, participação da equipe e facilitadores treinados) pode transformar a realidade de um sistema de saúde (Figura 2). Podem-se classificar os modelos de simuladores<sup>29,30</sup> em: simuladores de baixa tecnologia, alta tecnologia, *Part Task Trainers*, realidade virtual, simuladores baseados em programas de computadores (Screen Based Simulator), simulações com pessoas (atores e/ou pacientes) *Game Based Simulation (Second Life)* e/ou simulação híbrida, a qual associa simuladores entre si para um determinado objetivo. Suas vantagens e desvantagens estão apresentadas no quadro 1.

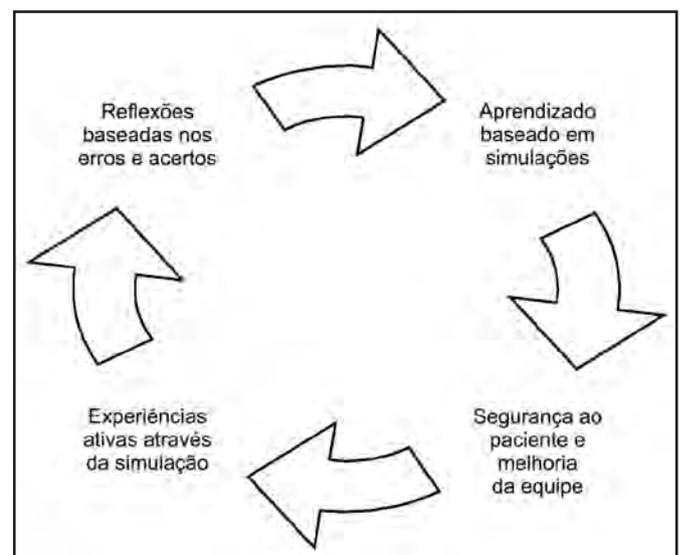


Figura 2- Importância da simulação

Quadro 1 – Modelos de simuladores

Tipo de Simulador	Definição	Exemplo	Vantagens	Desvantagens
Simuladores de baixa tecnologia	Simuladores limitados em recursos eletrônicos e não controlado por computadores	Ressuci®-Anne	Facilidade no transporte Objetivos determinados (RCP, por exemplo)	Estáticos Limitação na aplicação de outras áreas do conhecimento
Simuladores de alta tecnologia	Simuladores operados por computador capazes de recriar qualquer doença e reposta frente às intervenções	SimMan	Simulações próximas do real	Custo
Simuladores baseados em programas de computadores (Screen Based simulators)	Programa de computador interativo associado com resolução de problemas	Tutorial de eletrocardiograma Simulador de cateter de artéria pulmonar (PAC Simulador)	Fácil implementação Utilização individual ou em grupo	Avaliação baseada em acertos
<i>Part-task-trainers</i>	Dispositivos para treinamento de habilidades específicas	Simulador de vias aéreas Fantomas para inserção de cateteres	Aprimorar novas habilidades e	Simulação fragmentada
Realidade Virtual	Utilização de computação gráfica tridimensional acoplada à dispositivos comandáveis	MIST-VR (Minimally Invasive Surgery Trainer)	Diminuição no tempo de procedimentos cirúrgicos e erros	Custo
Atores reais	Utilização de manequins vivos em cenários virtuais	Gerenciamento de crises com familiares e pacientes terminais	Avaliação comportamental	Disponibilidade de atores treinados
<i>Game based simulation</i>	Jogos de computadores com vida virtuais	<i>Second Life</i> hospital	Simulação de ações em um hospital virtual	Variabilidade de costumes locais
Simulação híbrida	Uso de dois tipos de simuladores	Ator + <i>Part Task Trainer</i> (anamneses + ausculta cardíaca)	Avaliação simultânea de dois objetivos complementares	Tempo de realização elevado dependendo do número de alunos

RCP = reanimação cardiopulmonar.

**Debriefing ou “reflexão pós-experiência”**

A simulação fornece uma situação controlada de experiência prática, a qual pode ser utilizada como uma ferramenta de ensino, baseada em reflexão ativa individual e/ou da equipe envolvida. Este conceito de reflexão após experiência prática, denomina-se *Debriefing*<sup>31,32</sup>, ou seja, uma forma de conectar a experiência vivida dentro da simulação e analisar de forma construtiva o contexto e as ações realizadas dentro dela. Esta análise é de extrema valia, pois se consegue mensurar o desempenho<sup>33</sup> de aprendizagem do aluno e refletir de forma ordenada, modificando sua prática de forma benéfica na vida real. Esta ferramenta educacional pode ser conduzida pelo líder da equipe e/ou por um facilitador treinado. O início do *Debriefing* é originado da instituição militar, a qual utilizava este termo, para contar os soldados que retornavam das batalhas como forma de avaliar a parte operacional das missões e como parte educacional aos soldados. Posteriormente foi utilizado para reduzir os distúrbios comportamentais pós-guerra dos combatentes, através de terapia psicológica analisando e reconstruindo os fatos ocorridos entre os soldados e de alguma forma aliviando seu sofrimento através do compartilhamento de ideias. Outros contextos, como a aviação, administradores de empresas, participaram e programaram este processo de ensino e treinamento em seu cotidiano, até a inserção no mundo educacional da saúde em simulação. *Debriefing* é uma forma de retroalimentação em alça-fechada (feedback) do aprendizado entre os participantes através de uma situação clínica. Nem todo treinamento em simulação necessita realizar *Debriefing*, como por exemplo, realizar um treinamento em intubação orotraqueal através de manequim de via aérea (Part Task Trainer), entretanto quanto mais complexo for o cenário da simulação, maior será o benefício de sua implementação, especialmente as situações como: treinamento em equipe, manuseio de situações

críticas (Crisis Resource Management) e avaliação comportamental da equipe em saúde. Uma regra prática para avaliar a necessidade de *Debriefing* foi descrita por Allan e col.<sup>20</sup>, a qual coloca duas questões para avaliar este processo: 1) Os participantes perderam o “fio da meada”; 2) Pode-se utilizar ideias levantadas durante o evento através de uma discussão de experiências? Caso a resposta destas duas assertivas for positiva, então está recomendado o *Debriefing*. Atualmente existem diversas formas de realizá-lo; entretanto, este processo possui elementos estruturais principais entre eles, assim como um exemplo prático de sua realização descrita no quadro 2.

Quadro 2 – Elementos estruturais principais do *Debriefing* e exemplos que praticam

Elementos Estruturais Principais do <i>Debriefing</i>	Exemplos de simulação
1 - Facilitador	1 - Pessoa responsável pela simulação
2 - Participantes	2 - Médicos e enfermeiros
3 - Cenário da simulação	3 - Situação de parada cardiopulmonar na UTI
4 - O impacto da simulação	4 - Como a equipe se envolveu durante o evento e quais os pontos positivos.
5 - Descrição sumária baseada no caso	5 - Sequência de eventos e ações durante a simulação
6 - Coleta de informações escritas ou através de lista de checagem (mensuração de desempenho)	6 - Os objetivos da simulação foram atingidos e reforçados durante a reflexão?
7 - Tempo	7 - Tempos despendidos no evento e no <i>debriefing</i> (12 minutos de caso e 8 minutos de <i>debriefing</i> )

Existem diversas instituições internacionais que oferecem treinamento formal em *Debriefing*, dentre as quais ressaltam-se a *Mayo Clinic Multidisciplinary Simulation Center*<sup>34</sup> e a Universidade de Pittsburgh (WISER)<sup>35</sup>. Um ponto que se deve ressaltar é a validade deste processo no mundo real ou denominado medicina translacional. Existem estudos demonstrando a efetividade do *Debriefing* na mudança de comportamento de equipes de saúde, como por exemplo, anestesiológicos<sup>36</sup> contornando situações de emergência de forma ordenada e com trabalho em equipe, resultando em desfechos satisfatórios ao paciente. Outro ponto importante descrito é a retenção<sup>37</sup> do conhecimento após um ano de simulação e aplicação na vida real, a qual retifica sua importância. Existe uma série de lacunas a serem pesquisadas dentro da EMBS, como por exemplo, qual método de *Debriefing*<sup>38</sup> seria o mais efetivo, quando deve ser feito, durante a simulação ou no final, de forma verbal ou vídeo, de forma individual e/ou em equipe, entretanto necessita-se de novos estudos para esclarecer estes pontos. Evidentemente os estudos clínicos aleatórios são padrão-ouro na pesquisa clínica, entretanto não são apropriados muitas vezes em estudos de simulação, pelo fato de mensurar melhorias em qualidade, avaliações comportamentais e/ou análise de parâmetros qualitativos e psicométricos. Desta forma devem-se desenvolver desenhos de estudos que contemplem estas variáveis.

## PESQUISA EM SIMULAÇÃO

Para desenvolver e financiar projetos de ensino em simulação deve-se realizar estudos científicos que justifiquem os gastos atribuídos ao seu desenvolvimento e que principalmente tragam benefícios relevantes aos pacientes. Neste intuito, modelos educacionais desenvolvidos inicialmente por Kirkpatrick<sup>39</sup> e posteriormente por Dougherty e Conway<sup>40</sup>, possibilitaram a organização e denominação de conceitos chaves (estruturas denominadas “frameworks”) na sua estruturação e validação na prática clínica. Estas intervenções pressupõem em como este novo conhecimento gerado pode ser incorporado de forma rápida e/ou efetiva na prática clínica e qual sua prioridade para ser inserida, ou seja, avaliação da eficácia, efetividade e do custo-efetividade. Estas estruturas são: ferramenta educacional de avaliação da simulação e mapa da ciência translacional 3T (3T's *Road Map*) (Quadro 3).

Esta aproximação da pesquisa básica ou denominada, bancada teórica, até sua implementação ao mundo real é o sentido da pesquisa translacional. Esta estrutura pode ser exemplificada através de estudos realizados com simulação, como por exemplo, a utilização de simulação no ensino de cateterização de acessos venosos profundos entre residentes novatos de medicina interna. Ao final deste estudo observou-se uma taxa de sucesso ou habilidade e satisfação entre os alunos superior a 98% (estudo T1).

Em um próximo passo, avaliou-se a taxa de complicações relacionada ao procedimento em unidades de terapia intensiva e observou-se uma redução de complicações no grupo de residentes que realizaram a simulação (T2). Em uma avaliação seguinte mensuraram uma redução de infecção de corrente sanguínea relacionada à inserção de cateter na unidade que realizou a simulação (T3), ou seja, observar a estruturação e importância da EBS desde o indivíduo até a comunidade.

## CONCLUSÃO

Portanto o EBS em urgência e emergência deve ser uma ferramenta para treinamento de profissionais de saúde, com o objetivo de avaliar, mensurar e desenvolver habilidades técnicas e não técnicas comportamentais, liderança, trabalhos em equipe em ambiente controlado o mais próximo da vida real, contribuindo desta forma efetiva para a segurança e melhoria de cuidado de pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. Khan K, Pattison T, Sherwood M. Simulation in medical education. *Med Teach* 2011;33(1):1-3.
2. Reynolds T, Kong ML. Shifting the learning curve. *BMJ* 2010;341:c6260.
3. Lateef F. Simulation-based learning: Just like the real thing. *J Emerg Trauma Shock* 2010;3(4):348-52.
4. Cohen ER, Feinglass J, Barsuk JH, et al. Cost savings from reduced catheter-related bloodstream infection after simulation-based education for residents in a medical intensive care unit. *Simul Healthc* 2010;5(2):98-102.
5. Fraser K, Wright B, Girard L, et al. Simulation training improves diagnostic performance on a real patient with similar clinical fin-

Quadro 3 – Modelo de estruturas educacionais para desenvolvimento de estudos científicos.

Intervenção Médica Educativa	T1	T2	T3	TR	T\$
Melhoria/Aumento	Conhecimento, habilidades, atitude e profissionalismo	Cuidado ao paciente	Desfecho ao paciente	Retenção do conhecimento	
Alvo	Indivíduos e times	Indivíduos e times	Indivíduos e sistema de saúde	Indivíduos e times	
Cenário	Laboratório de simulação	Clinica e beira leito	Clinica e comunidade	Clinica e beira leito	
	Modelo de Kirkpatrick				
	Nível 1	Nível 2	Nível 3	Nível 4	
	Reação	Aprendizado	Comportamento	Resultados	
Exemplos de medicina translacional com simulação	Treinamento de inserção de acesso venoso central em simuladores <sup>43</sup>	Avaliação de segurança na inserção de acesso venoso central nas unidades de emergência <sup>42</sup>	Diminuição de infecção de corrente sanguínea relacionada a acesso venoso central <sup>4</sup>		Diminuição de custos hospitalares <sup>43</sup>

- dings. *Chest* 2011;139(2):376-81.
6. Awtrey CS, Fobert DV, Jones DB. The Simulation and Skills Center at Beth Israel Deaconess Medical Center. *J Surg Educ* 2010;67(4):255-7.
  7. Stefanidis D, Acker CE, Greene FL. Performance goals on simulators boost resident motivation and skills laboratory attendance. *J Surg Educ* 2010;67(2):66-70.
  8. Brim NM, Venkatan SK, Gordon JA, et al. Long-term educational impact of a simulator curriculum on medical student education in an internal medicine clerkship. *Simul Healthc* 2010;5(2):75-81.
  9. Latif RK, Akca O. Simulation based training of airway management with Macintosh blade and Glidescope video laryngoscope. *Minerva Anesthesiol* 2011;77(1):1-3.
  10. Rall M, Monk S, Mather S, et al. SESAM--the Society in Europe for Simulation Applied to Medicine. *Eur J Anaesthesiol* 2003;20(10):763.
  11. Cooper JB, Taqueti VR. A brief history of the development of mannequin simulators for clinical education and training. *Postgrad Med J* 2008;84(997):563-70.
  12. Botezatu M, Hult H, Tessma MK, et al. Virtual patient simulation for learning and assessment: Superior results in comparison with regular course exams. *Med Teach* 2010;32(10):845-50.
  13. Boet S, Naik VN, Diemunsch PA. Virtual simulation training for fiberoptic intubation. *Can J Anaesth* 2009;56(1):87-8.
  14. Beydon L, Dureuil B, Nathan N, et al. High fidelity simulation in Anesthesia and Intensive Care: context and opinion of performing centres--a survey by the French College of Anesthesiologists and Intensivists. *Ann Fr Anesth Reanim* 2010;29(11):782-6.
  15. Aggarwal R, Mytton OT, Derbrew M, et al. Training and simulation for patient safety. *Qual Saf Health Care* 2010;19(Suppl 2):i34-i43.
  16. Gaba DM. Do as we say, not as you do: using simulation to investigate clinical behavior in action. *Simul Healthc* 2009;4(2):67-9.
  17. Reese CE, Jeffries PR, Engum SA. Learning together: using simulations to develop nursing and medical student collaboration. *Nurs Educ Perspect* 2010;31(1):33-7.
  18. Berg BW, Sampaga A, Garshnek V, et al. Simulation crisis team training effect on rural hospital safety climate (SimCrittter). *Hawaii Med J* 2009;68(10):253-5.
  19. Bowyer MW, Hanson JL, Pimentel EA, et al. Teaching breaking bad news using mixed reality simulation. *J Surg Res* 2010;159(1):462-7.
  20. Allan CK, Thiagarajan RR, Beke D, et al. Simulation-based training delivered directly to the pediatric cardiac intensive care unit engenders preparedness, comfort, and decreased anxiety among multidisciplinary resuscitation teams. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140(3):646-52.
  21. Schartel SA, Metro DG. Evaluation: measuring performance, ensuring competence, achieving long-term excellence. *Anesthesiology* 2010;112(3):519-20.
  22. Dellifraigne J, Langabeer J, King B. Quality improvement practices in academic emergency medicine: perspectives from the chairs. *West J Emerg Med* 2010;11(5):479-85.
  23. Huggan PJ. Severe sepsis: take care, take part. *Intern Med J* 2011;41(1):13-8.
  24. Ely JW, Graber ML, Croskerry P. Checklists to reduce diagnostic errors. *Acad Med* 2011;86(3):307-13.
  25. Schaffartzik W, Hachenberg T, Neu J. Anaesthetic incidents - Airway management and injuries in anaesthesia - closed claims of the North German Arbitration Board. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2011;46(1):32-7.
  26. Dudas RA, Bundy DG, Miller MR, et al. Can teaching medical students to investigate medication errors change their attitudes towards patient safety? *BMJ Qual Saf* 2011;20(4):319-25.
  27. Kothari D, Gupta S, Sharma C, et al. Medication error in anaesthesia and critical care: A cause for concern. *Indian J Anaesth* 2010;54(3):187-92.
  28. Bion JF, Abrusci T, Hibbert P. Human factors in the management of the critically ill patient. *Br J Anaesth* 2010;105(1):26-33.
  29. Gaba DM. The future vision of simulation in health care. *Qual Saf Health Care* 2004;13 (Suppl 1):i2-10.
  30. Gaba DM. The future's here. We are it. *Simul Healthc* 2006;1 Spec n°.:1-2.
  31. Fanning RM, Gaba DM. The role of debriefing in simulation-based learning. *Simul Healthc* 2007;2(2):115-25.
  32. Dismukes RK, Gaba DM, Howard SK. So many roads: facilitated debriefing in healthcare. *Simul Healthc* 2006;1(1):23-5.
  33. Swygert KA, Balog KP, Jobe A. The impact of repeat information on examinee performance for a large-scale standardized-patient examination. *Acad Med* 2010;85(9):1506-10.
  34. Eagle DM, Colvet G, Farley D. The Mayo Clinic, Multidisciplinary Simulation Center. *J Surg Educ* 2010;67(6):470-2.
  35. www.wiser.pitt.edu. 2011. Consultado em maio de 2011
  36. Holzman RS, Cooper JB, Gaba DM, et al. Anesthesia crisis resource management: real-life simulation training in operating room crises. *J Clin Anesth* 1995;7(8):675-87.
  37. Fraser K, Peets A, Walker I, et al. The effect of simulator training on clinical skills acquisition, retention and transfer. *Med Educ* 2009;43(8):784-9.
  38. Dieckmann B, Molin FS, Lippert A, et al. The art and science of debriefing in simulation: Ideal and practice. *Med Teach* 2009;31(7):e287-e294.
  39. Kirkpatrick DL. Effective supervisory training and development, Part 2: In-house approaches and techniques. *Personnel* 1985;62(1):52-6.
  40. Dougherty D, Conway PH. The "3T's" road map to transform US health care: the "how" of high-quality care. *JAMA* 2008;299(19):2319-21.
  41. Britt RC, Novosel TJ, Britt LD, et al. The impact of central line simulation before the ICU experience. *Am J Surg* 2009;197(4):533-6.
  42. Barsuk JH, McGaghie WC, Cohen ER, et al. Simulation-based mastery learning reduces complications during central venous catheter insertion in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2009;37(10):2697-701.
  43. Cohen ER, Feinglass J, Barsuk JH, et al. Cost savings from reduced catheter-related bloodstream infection after simulation-based education for residents in a medical intensive care unit. *Simul Healthc* 2010;5(2):98-102.

# Condutas atuais no manuseio do carcinoma diferenciado da tireoide\*

## *Current conducts in the handling of differentiated thyroid carcinoma*

Benedita Andrade Leal de Abreu<sup>1</sup>, João Batista de Abreu<sup>2</sup>, Bruna Macedo de Carvalho<sup>3</sup>, Fernanda Silva Lopes<sup>4</sup>

\*Recebido do Hospital São Marcos e Centro Bionuclear de Diagnóstico. Teresina, PI,

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Os carcinomas diferenciados da tireoide (CDT) são neoplasias de elevada incidência e bom prognóstico. Contudo, apresentam taxa de recidiva relativamente alta e controvérsias quanto à abordagem diagnóstica e terapêutica. O objetivo deste estudo foi abordar as particularidades do tratamento cirúrgico e radioiodoterápico, bem como o recente uso do hormônio recombinante da tireoide humano (TSHrh) no diagnóstico, tratamento e seguimento do CDT.

**CONTEÚDO:** A maioria dos cânceres de tireoide são carcinomas bem diferenciados, cujo subtipo folicular e papilífero são os mais comuns. O tratamento dessas doenças consiste, em síntese, de cirurgia, seguida da ablação do tecido remanescente com radioiodoterapia (RIT) com Iodo-131 ( $I^{131}$ ) e terapêutica substitutiva com levotiroxina de forma contínua. No seguimento e tratamento desses pacientes ganhou destaque atualmente o uso do TSHrh, principalmente por driblar efeitos nocivos da retirada da levotiroxina. Contudo, as estratégias diagnósticas e terapêuticas não estão completamente estabelecidas e buscam-se consensos nas sociedades nacionais e internacionais.

**CONCLUSÃO:** Atualmente a tireoidectomia total seguida de RIT está indicada para todos os pacientes com CDT. A RIT complementar, no entanto, é dispensada; somente para os tumores de muito baixo risco e completamente ressecados. No presen-

te momento o TSHrh mostra-se como opção segura a suspensão da levotiroxina.

**Descritores:** Carcinoma de tireoide, Hormônio estimulante da tireoide recombinante humano, Radioiodoterapia.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** The differentiated thyroid carcinoma (DTC) is a cancer with high incidence and good prognosis. However, it has relatively high recurrence rate and controversies regarding the diagnostic and therapeutic approaches. This paper deals with the particularities of surgical treatment and radioiodine therapy and the recent use of recombinant human thyroid-stimulating hormone (rhTSH) in the diagnosis, treatment and follow-up of DTC.

**CONTENTS:** The most of thyroid cancers are well differentiated carcinomas, papillary and follicular subtypes are the most common. The treatment of these disorders is, in short, surgery followed by ablation of remnant tissue with radioiodine therapy ( $I^{131}$ ) and replacement therapy with levothyroxine continuously. In the following and treatment of these patients gained prominence the current use of rhTSH, mainly to circumvent the harmful effects of levothyroxine withdrawal. However, the diagnostic and therapeutic strategies are not established in a concise and national and international societies seek for consensus.

**CONCLUSION:** Currently a total thyroidectomy followed by RIT is indicated for all patients with DTC. RIT complement, however, is not required for very low-risk tumors and completely resected. At present the rhTSH emerges as a safe option to levothyroxine withdrawal.

**Keywords:** Radioiodine therapy, Recombinant human thyroid-stimulating hormone, Thyroid carcinoma.

### INTRODUÇÃO

A maioria dos cânceres de tireoide são carcinomas bem diferenciados, sendo o subtipo folicular e papilífero os mais comuns. Eles têm um bom prognóstico e alta taxa de sobrevida. Mesmo assim, os pacientes diagnosticados com carcinoma diferenciado de tireoide (CDT) e submetidos à tireoidectomia total ou quase total necessitam monitoração em longo prazo. Isso se justifica pela significativa taxa de recidiva que chega a alcançar 35% em 40 anos, ocorrendo com maior frequência nos primeiros 10 anos de pós-operatório<sup>1-3</sup>.

O tratamento dessa doença consiste, em síntese: de cirurgia, seguida da ablação do tecido remanescente com tratamento iodote-

1. Médica Nuclear Doutora em Medicina pela Universidade de São Paulo (USP); Professora Doutora Adjunta da Faculdade de Ciência Médicas da Universidade Estadual do Piauí (UESPI). Filiada à Sociedade Brasileira de Biologia, Medicina Nuclear e Imagem Molecular; Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Biociências Nucleares; Sociedade Brasileira de Radiologia; *European Association of Nuclear Medicine and American Society of Nuclear Medicine*. Teresina, PI, Brasil

2. Médico Nuclear do Centro Bionuclear de Diagnóstico. Teresina, PI, Brasil

3. Graduanda de Medicina da Universidade Estadual do Piauí (UESPI). Teresina, PI, Brasil

4. Graduanda de Medicina da Universidade Federal do Piauí (UFPI). Teresina, PI, Brasil

Apresentado em 01 de março de 2011

Aceito para publicação em 16 de agosto de 2011

Endereço para correspondência:

Dra. Benedita Andrade Leal de Abreu

Rua Desembargador Pires de Castro, 489 – Sul

64001-390 Teresina, PI.

Fone: (86) 3222-5524

E-mail: beneditabreu@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

rápico ( $I^{131}$ ) e terapêutica substitutiva com levotiroxina de forma contínua. Realiza-se, então, a monitoração em longo prazo utilizando a dosagem da tiroglobulina sérica e/ou pesquisa de corpo inteiro (PCI), com iodo radioativo ( $I^{131}$ ). Estes procedimentos são realizados rotineiramente em estado de hipotireoidismo pela descontinuidade da tiroxina para elevação do TSH<sup>4-6</sup>.

Nem todas as estratégias diagnósticas e terapêuticas no CDT estão 100% estabelecidas, daí resultam os encontros e congressos multidisciplinares frequentes na tentativa da busca de soluções consensuais, que são também orientadas pelas sociedades especializadas nacionais e internacionais<sup>7-9</sup>.

O objetivo deste estudo foi abordar alguns aspectos do seguimento e tratamento do CDT, como o melhor tipo de cirurgia a ser realizada, a indicação de radioiodoterapia e o papel do TSH recombinante no tratamento e seguimento desses pacientes.

## CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIREOIDE

Estudos epidemiológicos mostram que a prevalência de nódulos tireoidianos palpáveis é de aproximadamente 5% nas mulheres e de 1% nos homens. Ao estudo com ultrassonografia essa prevalência vai a níveis de 19% a 67% em indivíduos selecionados aleatoriamente, sendo maior a incidência nas mulheres<sup>2</sup>. A importância clínica de diagnosticar nódulos tireoidianos está na necessidade de excluir neoplasia maligna, que ocorre em 5% a 15% dos casos de nódulos, variando segundo a idade, sexo, história de exposição à radiação e história familiar<sup>9,10</sup>.

Os cânceres tireoidianos são classificados em: carcinomas diferenciados (papilífero e folicular), não diferenciados (anaplásico) e medulares, sendo que os mais frequentes são os carcinomas papilíferos, seguidos pelos foliculares. Os CDT respondem por 90% de todas as neoplasias da tireoide<sup>2,10</sup>.

Dentre as neoplasias de tireoide o prognóstico geralmente é bom para os pacientes com CDT tratados adequadamente. É válido ressaltar que os carcinomas anaplásicos (indiferenciados) da tireoide não apresentam tal comportamento evolutivo e exibem alta letalidade<sup>6,10,11</sup>.

Estima-se uma sobrevida global de 95% para carcinomas papilíferos, de 77% em 10 anos para carcinomas foliculares, de 85% em 10 anos para os carcinomas medulares com linfonodos negativos e de apenas 40% para aqueles que apresentam invasão ganglionar<sup>6,10,11</sup>. Alguns casos apresentam-se com doença agressiva, desafiando o conhecimento atual e ilustrando a complexidade do seu manuseio<sup>9,12,13</sup>.

Coeli e col.<sup>11</sup>, analisando os dados dos registros de Base Populacional na publicação "Câncer no Brasil"<sup>14</sup>, avaliaram que os dados apontam para uma diminuição da mortalidade por câncer de tireoide no Brasil ao longo dos últimos 20 anos em ambos os sexos. Os autores inferem que a causa dessa tendência de diminuição seria um possível aumento da sobrevida dos casos ao longo do período analisado.

Cada paciente com CDT deve ser avaliado quanto a sua classificação de risco. Esse conceito é de fundamental importância para o planejamento cirúrgico e para definir a melhor proposta no acompanhamento desse paciente. Vale enfatizar que a classificação de risco é um conceito dinâmico e deve ser revista após a cirurgia e a cada retorno do paciente<sup>9</sup>.

## TIREOIDECTOMIA E RADIOIODOTERAPIA

De uma maneira geral, pode-se dizer que a tireoidectomia total ou quase total é o tratamento recomendado para todos os tipos de carcinomas diferenciados da tireoide. Entretanto, a *American Thyroid Association*<sup>8</sup>, assim como a *European Thyroid Cancer Task Force*<sup>7</sup>, admite lobectomia para pacientes com tumores papilíferos menores que 1 cm, únicos e isolados, sem acometimento linfonodal, considerados pacientes de muito baixo risco<sup>9,10</sup>.

Santra e col.<sup>15</sup> compararam a lobectomia seguida de ablação do lobo remanescente com tireoidectomia total seguida de RIT. Verificou-se que após a segunda dose de  $I^{131}$  as taxas de sucesso foram semelhantes e que em 5 anos não houve diferença estatisticamente significativa em termos de sobrevida livre de doença e mortalidade entre ambos os grupos. Os autores foram taxativos em concluir que a ablação lobar por radioiodoterapia é um método seguro, efetivo e de menor custo comparada a tireoidectomia total seguida de radioiodoterapia.

O Consenso Brasileiro, no entanto, recomenda a tireoidectomia total como a melhor opção para todos os pacientes, independentemente do tamanho inicial do tumor. O Consenso entende que, atualmente, nenhum fator clínico, cirúrgico, anatomopatológico, laboratorial ou molecular é capaz de prever com segurança que o comportamento terá o tumor. Além disso, tireoidectomia total no momento do diagnóstico elimina a necessidade de eventual reintervenção cirúrgica (para totalização) e possibilita o seguimento do paciente através da dosagem sérica da tiroglobulina (Tg)<sup>7</sup>.

Embora o principal objetivo da ablação com radioiodo seja destruir o tecido tireoidiano normal, muitos trabalhos documentam a capacidade da radioiodoterapia em diminuir as recorrências pela possibilidade de destruir depósitos microscópicos de câncer da tireoide. As recidivas locais de câncer também são mais baixas após a RIT<sup>16</sup>.

Discute-se a indicação da RIT quando se trata pacientes de baixo risco, por terem dados divergentes na literatura, variando de nenhum impacto nas recidivas até redução na mortalidade<sup>16</sup>. Segundo o Consenso Brasileiro, a RIT está indicada em todos os pacientes submetidos à tireoidectomia total, exceto nos casos de muito baixo risco (T1N0M0, único, com ressecção completa), nível de recomendação B<sup>9</sup>. Todavia, metanálise recente mostrou benefício da RIT na redução de recidivas em pacientes de baixo risco<sup>17</sup>. Existem também controvérsias com respeito à dose ótima de  $I^{131}$  a ser administrada e o cálculo dessas doses<sup>13</sup>.

## CONTROLE EVOLUTIVO E NÍVEIS DE TIREOGLOBULINA (Tg)

Após a tireoidectomia total para tratamento do CDT é comum a presença de tecido residual concentrante de radioiodo no leito tireoidiano. Essa captação tecidual remanescente produz Tg, reduzindo a sensibilidade da pesquisa de corpo inteiro (PCI) e as dosagens séricas da Tg para detectar o carcinoma recidivante<sup>5,6</sup>.

Tamília e col.<sup>18</sup> levantaram os níveis séricos de tiroglobulina como marcadores da agressividade tumoral e preditores da necessidade de iodoterapia adicional para pacientes com carcinoma papilífero da tireoide. A maioria dos pacientes (78%) que

participou do estudo experimentou uma ablação bem sucedida com 30 mCi de  $I^{131}$  de baixa-atividade. Porém o risco de falha da iodoterapia aumentou para pacientes com níveis elevados de Tg, de pelo menos 6 g [MU] / l, estipulados previamente a ablação. O Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia recomenda para o seguimento do CDT a dosagem da Tg/TgAb (Tireoglobulina/Anticorpo Anti-Tireoglobulina), a PCI pós-RIT e ultrassom cervical, marcadores valiosos para detecção de doença metastática ou residual. Para aumentar a sensibilidade da Tg torna-se necessário elevar os níveis séricos do TSH, o que pode ser feito com a interrupção da levotiroxina ou com uso do TSH exógeno recombinante humano (TSHrh), mais recente e preferencial. Para CDT de muito baixo risco (T1N0M0, único, com ressecção completa) pode-se mesmo valer-se do acompanhamento apenas com Tg/TgAb e ultrassom cervical<sup>1</sup>.

A obtenção de níveis elevados de TSH também é necessária no preparo para RIT e antes da realização das PCI ou outros exames de localização como a tomografia por emissão de pósitrons (PET). Rotineiramente isso é feito pela suspensão da levotiroxina por 3 a 4 semanas, o que resulta em sintomas de hipotireoidismo. Esta condição leva a piora da qualidade de vida, afastamento das atividades, agravamento das doenças associadas e possibilidade de crescimento tumoral; devido à exposição prolongada ao TSH elevado que favorece a proliferação celular<sup>1,13,16,19</sup>.

### USO DOTSH RECOMBINANTE (TSHrh)

Uma abordagem alternativa, que começou a ser utilizada há aproximadamente uma década é a administração do TSHrh. A sua utilização dispensa assim a descontinuidade do hormônio tireoideano, o que poupa o paciente dos efeitos indesejáveis do hipotireoidismo<sup>3,20</sup>. O protocolo de administração recomendado consiste na aplicação de doses intramusculares de 0,9 mg de TSHrh a cada 24h por dois dias consecutivos. No dia seguinte após a última injeção administra-se a dose oral de  $I^{131}$ . Numa etapa seguinte colhem-se as imagens da PCI, quatro a sete dias após a administração do Iodo. Para a dosagem de Tg/TgAb, a coleta de sangue é realizada 3 dias após a última injeção de TSHrh<sup>3,6,9,13</sup>. Vários estudos avaliaram a eficácia e a segurança do TSHrh: antes da realização da PCI, no seguimento com dosagem dos níveis de Tg sérica e no preparo dos pacientes com CDT para o tratamento ablativo de remanescentes do leito cervical ou terapia das metástases<sup>20,21</sup>. Os efeitos colaterais mais comuns após a administração de TSHrh foram náusea, cefaleia e bócio. Os casos de alergia foram raros<sup>3,6,9,13,22</sup>.

Embora estudos iniciais tenham mostrado uma vantagem do hipotireoidismo em relação ao TSHrh na realização da PCI com  $I^{131}$ , os estudos de Haugen mostraram concordância da PCI com TSHrh em 80% dos casos. Em 16% dos casos a varredura foi melhor com a suspensão da levotiroxina e em 5% dos casos a PCI foi melhor com o TSHrh<sup>20,23</sup>.

A eficácia do TSHrh como estimulante da Tg em pacientes com remanescentes normais ou metástases de CDT foi avaliada em uma série de pesquisas. Robbins e col.<sup>13</sup> revelaram que a sensibilidade da Tg nos pacientes estimulados com TSHrh foi de 86%, enquanto no grupo preparado com suspensão de levotiroxina a

sensibilidade da Tg foi 79%. Mazzaferri e Massoll<sup>12</sup> em revisão de oito estudos envolvendo 784 pacientes considerados de baixo risco mostraram que a Tg estimulada com TSHrh apresentou sensibilidade de 91% e valor preditivo positivo de 99%.

Rosário e Xavier<sup>24</sup> avaliaram a eficácia do TSHrh na ablação de remanescentes da tireoide em comparação com a retirada da levotiroxina em 102 pacientes com CDT de baixo risco. Foram considerados de baixo risco os indivíduos submetidos à tireoidectomia total, com tumor menor que 4 cm, sem invasão extracapsular, sem metástases linfonodais e com TgAb negativo. Concluiu-se que o  $I^{131}$  de baixa atividade após TSHrh é efetivo para ablação de remanescentes da tireoide nesses pacientes. Robbins e col.<sup>23</sup> num estudo retrospectivo mostraram que o grupo de pacientes preparados com hipotireoidismo teve sucesso de ablação em 80,9%, utilizando uma dose média de 129 mCi, enquanto no grupo de pacientes estimulados com TSHrh o sucesso foi de 84,4% com dose de 110 mCi. Wang, Roman e Sosa<sup>22</sup> enfatizaram a superioridade do TSHrh na qualidade de vida dos pacientes.

Nos pacientes com lesões metastáticas não identificáveis após doses terapêuticas está indicada a tomografia por emissão de pósitrons (PET-FDG)<sup>18</sup>. O emprego do TSHrh aumenta a sensibilidade do PET na detecção destas alterações por estimular a célula tumoral a participar do metabolismo da glicose, tornando o  $I^{131}$  mais avidamente captado por esses tumores indiferenciados<sup>6,20,25</sup>. O uso de TSHrh no tratamento de invasão locoregional ou metástases à distância não está oficialmente aprovado, porém existem evidências clínicas de boa resposta da RIT pós estímulo com TSHrh. No entanto, o Consenso Brasileiro recomenda a indicação de TSHrh, com essa finalidade, em pacientes que não atingem níveis adequados de elevação do TSH endógeno, como em portadores de hipopituitarismo, em pacientes idosos ou quando há risco de crescimento tumoral com compressão de estruturas nobres devido à exposição prolongada ao estímulo<sup>9</sup>.

Outras aplicações para o TSHrh seriam evitar o agravamento de importantes comorbidades pré-existentes como doença arterial coronariana, insuficiência renal crônica e doenças cerebrais isquêmicas. Nos pacientes em que existe baixa tolerância ao hipotireoidismo e naqueles cujo atraso no tratamento pode influenciar de modo significativo o prognóstico, o TSHrh surge como primeira escolha<sup>9</sup>.

### CONCLUSÃO

O CDT é uma doença multidisciplinar, onde médicos clínicos, endocrinologistas, patologistas, cirurgiões e médicos nucleares estão envolvidos e o consenso é uma busca constante. A tireoidectomia total é atualmente recomendada como a melhor opção para todos os pacientes com CDT, independentemente do tamanho inicial do tumor. A RIT está indicada em todos os pacientes submetidos a tireoidectomia total, exceto nos casos de muito baixo risco (T1N0M0, único, com ressecção completa). O TSHrh tem sido cada vez mais utilizado na abordagem diagnóstica e no seguimento do câncer de tireoide, bem como no preparo para terapia com  $I^{131}$  seja para ablação de remanescentes ou na presença de tecidos metastáticos. Contribui assim para melhorar a efetividade da terapia, tornando-se uma alternativa confiável para a retirada da levotiroxina e evitando-se a morbidade do hipotireoidismo.

## REFERÊNCIAS

1. Maia AL, Ward LS, Carvalho GA, et al. Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: Brazilian consensus. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007;51(5):867-93.
2. Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004;351(17):1764-71.
3. Rosário PW, Fagundes TA, Purisch S, et al. TSH Recombinant TSH in ablative therapy and follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2005;49(3):350-8.
4. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated cancer. *Thyroid* 2006;16(2):109-42.
5. Resende M, Corbo R, Vaisman M. Indicações para o uso do TSH recombinante humano. *Rev Soc Bras Clin Med* 2008;6(1):34-9.
6. Graf H, Paz-Filho G. Recombinant human TSH use in differentiated thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007;51(5):806-12.
7. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154(6):787-803.
8. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(11):1167-214.
9. Maia AL, Ward LS, Carvalho GA, et al. Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: Brazilian consensus. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007;51(5):867-93.
10. Monaco F. Classification of thyroid diseases: suggestions for a revision. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(4):1428-32.
11. Coeli CM, Brito AS, Barbosa FS, et al. Incidence and mortality from thyroid cancer in Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2005;49(4):503-9.
12. Mazzaferri EL, Massoll N. Management of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer: new paradigms using recombinant human thyrotropin. *Endocr Relat Cancer* 2002;9(4):227-47.
13. Robbins RJ, Tuttle RM, Sonenberg M, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 2001;11(9):865-9.
14. Brasil. Ministério da Saúde/SAS/INCA. Câncer no Brasil: dados dos registros de base populacional. Rio de Janeiro: INCA, 2003. p. 3.
15. Santra A, Bal S, Mahargan S, et al. Long-term outcome of lobar ablation versus completion thyroidectomy in differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun* 2011;32(1):52-8.
16. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(4):1447-631.
17. Sawka AM, Thephamongkhol K, Brouwers M, et al. Clinical review 170: a systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(8):3668-76.
18. Tamilia M, Al-Kahtani N, Rochon L, et al. Serum thyroglobulin predicts thyroid remnant ablation failure with 30 mCi iodine-131 treatment in patients with papillary thyroid carcinoma. *Nucl Med Commun* 2011;32(3):212-20.
19. Duntas LH, Cooper DS. Review on the occasion of a decade of recombinant human TSH: prospects and novel uses. *Thyroid* 2008;18(5):509-16.
20. Moog F, Linke R, Manthey N, et al. Influence of thyroid-stimulating hormone levels on uptake of FDG in recurrent and metastatic differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2000;41(12):1989-95.
21. Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, et al. Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1997;337(13):888-96.
22. Wang TS, Roman SA, Sosa JA. Differentiated thyroid cancer: an update. *Curr Opin Oncol* 2011;23(1):7-12.
23. Robbins RJ, Larson SM, Sinha N, et al. A retrospective review of effectiveness of recombinant human TSH as a preparation for radioiodine thyroid remnant ablation. *J Nucl Med* 2002;43(11):1482-8.
24. Rosario PW, Xavier AC. Recombinant human thyroid stimulating hormone in thyroid remnant ablation with 1.1 GBq 131Iodine in low-risk patients. *Am J Clin Oncol* 2011; [Epub ahead of print]
25. Petrich T, Börner AR, Otto D, et al. Influence of rsTSH on 18F] fluorodeoxyglucose uptake by differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29(5):641-7.

# Comportamento da atividade de renina plasmática mediante exercício físico na hipertensão arterial e sobrepeso\*

## *Plasmatic renin activity and physical exercise in hypertension and obesity*

Bruno Martinelli<sup>1</sup>, Eduardo Aguilar Arca<sup>2</sup>, Roberto Jorge da Silva Franco<sup>3</sup>, Luis Cuadrado Martin<sup>3</sup>

\*Recebido da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (FMB-UNESP), Botucatu, SP.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Existem evidências de que a atividade do sistema renina plasmático participa da ligação entre obesidade e hipertensão arterial. Obesos e sedentários têm tendência à ativação mais intensa desse sistema, o que poderia explicar, pelo menos em parte, o maior comprometimento cardiovascular desses indivíduos. O exercício aeróbico influencia a atividade enzimática desse sistema, tornando-o importante elemento de intervenção terapêutica para as duas condições clínicas citadas. O objetivo deste estudo foi discutir as interações entre sistema renina, hipertensão arterial, obesidade e exercício físico.

**CONTEÚDO:** As evidências apontam para um efeito positivo do exercício físico sobre o eixo renina-angiotensina-aldosterona. O efeito agudo do exercício induz elevação dos níveis da atividade de renina plasmática, e em longo prazo, pode causar diminuição relativa em portadores de hipertensão.

**CONCLUSÃO:** Há controvérsias sobre a modulação da resposta da atividade da renina plasmática na obesidade e sedentarismo, o que mostra a necessidade de mais investigações nessa área. Além do mais, os estudos disponíveis não evidenciaram claramente um efeito direto da ativação dessa enzima no trinômio: hipertensão, obesidade e sedentarismo.

**Descritores:** Exercício, Hipertensão, Obesidade, Renina.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** There are evidences that the plasmatic renin system's activity is a mediator of the connection between obesity and hypertension. Obese and sedentary people have most intense activation of this system, what could, at least in parts, explain the high cardiovascular damage among these individuals. The aerobic exercise influences this enzymatic activity, which makes it an important element for therapeutic intervention in both clinical conditions mentioned. This study's aim was to discuss the interactions among renin system, hypertension, obesity and physical exercise.

**CONTENTS:** The clinical evidences indicate a positive effect of the physical exercise over the renin-angiotensin-aldosterone axis. The effect of acute physical exercise promotes increase of the plasmatic renin activity levels; and, at long-term, it could causes relative reduction in hypertensive patients.

**CONCLUSION:** There are controversies concerning the several modulating interactions of these elements and the plasmatic renin activity's response, which leads to the need of further investigation. Moreover, the available studies were not able to clearly evidence a direct effect of this enzymatic system activation in the trinomial: hypertension, overweight and sedentary life.

**Keywords:** Exercise, Hypertension, Obesity, Renin.

### INTRODUÇÃO

Hipertensão arterial (HA) e obesidade possuem mecanismos patológicos comuns que contribuem para a coexistência dessas condições. Os elos entre essas condições clínicas são estreitos e de fundamental importância clínico-científica.

Os adipócitos relacionados à obesidade central, anteriormente considerados como células inertes, possuem atividade endócrina que se torna prejudicial, o que faz com que o risco cardiovascular relacionado ao quadro hipertensivo seja proporcional ao aumento da massa adiposa. Dessa forma, um dos mediadores constituintes da ligação entre manifestações metabólicas e morfométricas é a renina. Há evidências de que o tecido adiposo esteja envolvido na síntese dos componentes do sistema renina angiotensina-aldosterona (SRAA), cujo resultado final da interação enzima-substrato é a vasoconstrição. Esse processo constitui ciclo vicioso, tornando-se necessário o entendimento dos agentes que poderiam bloqueá-lo ou reduzir as suas lesões cardiovasculares.

Somado a essa situação, o estilo de vida sedentário eleva o risco cardiovascular, que se reflete em níveis pressóricos cronicamente elevados e desenvolvimento de obesidade. Em contrapartida, o exercício físico pode ser um agente não farmacológico benéfico.

1. Mestrado pela Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (FMB-UNESP); Docência pela Universidade Sagrado Coração, Bauru, SP, Brasil

2. Doutorado pela Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (FMB-UNESP). Docência pela Universidade Sagrado Coração, Bauru, SP, Brasil.

3. Doutorado e Docência pela Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (FMB-UNESP). Botucatu, SP, Brasil

Apresentado em 27 de setembro de 2010

Aceito para publicação em 12 de agosto de 2011

Conflitos de interesse: Nenhum.

Endereço para correspondência:

Dr. Bruno Martinelli

R: Irmã Arminda, 10-50 – Jardim Brasil  
17011-160 Bauru, SP.

Fone: (14) 2107-7042 - (14) 9134-0994

E-mail: bnomartinelli@yahoo.com.br

Assim, justifica-se este estudo realizado por meio da apreciação de estudos científicos relevantes sobre as variáveis descritas, sem limite de ano de publicação, pesquisados por meio dos seguintes endereços eletrônicos: MedLine, Journal@Ovid e SciElo com as seguintes palavras-chave: obesidade, renina, hipertensão arterial e exercício aeróbio.

## INTER-RELAÇÃO ENTRE OBESIDADE, HIPERTENSÃO ARTERIAL E EIXO RENINA

É de comum constatação que o peso corporal tem associação direta com níveis pressóricos<sup>1-4</sup>. A obesidade é o principal fator contributivo para HA primária humana e aumenta o seu risco em até oito vezes<sup>5</sup>. Pelo menos 75% dessa condição estão relacionadas à obesidade<sup>6</sup>.

Como fator predisponente ou até mesmo agravante da presença de níveis pressóricos elevados e obesidade, o sedentarismo proporciona efeitos deletérios que contribuem para o início precoce e progressão de distúrbios vasculares e metabólicos<sup>7-11</sup>. Quanto ao risco cardiovascular, a inatividade física está associada a duas vezes mais doença coronariana quando comparada ao estilo de vida fisicamente ativo. Esta magnitude de risco é similar àquela associada à presença de HA<sup>12-13</sup>.

Do mesmo modo, o sedentarismo está relacionado com maior atividade da renina plasmática (ARP) de forma a acarretar aumento significativo da mortalidade e morbidade pelo aumento do peso corporal<sup>14-16</sup>, como também, ambos prognosticam o comprometimento cardiovascular<sup>17-19</sup>. Há a constatação de que componentes do SRAA produzidos pelos adipócitos possam assumir um papel autócrino, parácrino e/ou endócrino na fisiopatologia da obesidade e que podem ser uma via potencial pela qual a obesidade predisponha à HA<sup>20</sup>.

Licata e col.<sup>21</sup> observaram que a ARP é significativamente maior nos pacientes obesos independentemente de níveis pressóricos quando comparados aos magros normotensos, da mesma forma que esta é maior nos obesos portadores de HA que nos obesos normais. Por outro lado, a ARP é mais elevada em obesos mórbidos normotensos que nos portadores de HA de peso adequado<sup>22</sup>. Sendo assim, o tecido adiposo teria uma participação maior na ativação da renina plasmática. Além do mais, somente 16% dos portadores de HA primária apresentam níveis elevados de ARP, 57% apresentam níveis normais e 27% níveis baixos<sup>23</sup>. No entanto, vale enfatizar que Brunner, Sealey e Laragh<sup>24</sup>, ao estratificarem portadores de HA conforme a apresentação da ARP e excreção de sódio constataram complicações vasculares na situação de ARP elevada.

A ligação entre obesidade e ARP pode ser compreendida de diferentes maneiras<sup>14,17,25-29</sup>. Uma delas é representada pelo fato do SRAA ter papel facilitador na deposição de gordura corporal<sup>30</sup>. Outra maneira é que a ativação simpática influencia os níveis pressóricos, altera a excreção renal de sódio, a resistência insulínica e ativa o SRAA<sup>31,32</sup>. Essas circunstâncias seriam um dos possíveis elos de junção do SRAA, HA e obesidade<sup>33,34</sup>.

Entretanto, a elevação da pressão arterial (PA) pode, na verdade, preceder o ganho de peso em determinados grupos de portadores de HA<sup>35</sup>, como também, a alteração do SRAA pode ser um efeito da desregulação dos mecanismos pressóricos presentes na obesidade<sup>22</sup>.

A respeito disso, torna-se intrigante pensar que indivíduos obesos apresentam tipicamente retenção sódica e expansão de volume, e por isso, não se esperaria necessariamente que estes apresentassem níveis elevados de renina e aldosterona<sup>36</sup>. No entanto, estudos distintos mostram correlação positiva do índice de massa corpórea (IMC) com a con-

centração plasmática do angiotensinogênio, atividade plasmática da enzima conversora de angiotensina<sup>21,37-39</sup> e ARP<sup>14,21,37</sup>, caracterizando ativação inapropriada desse sistema.

Ainda, é conhecido que há uma forte tendência hereditária e genética na gênese da obesidade. Padrões de polimorfismo genético do sistema renina angiotensina aldosterona foram associados à maior obesidade e à propensão ao aumento do peso no decorrer dos anos<sup>40</sup>.

Em virtude desse contexto clínico de sedentarismo, obesidade e HA, as intervenções não farmacológicas são uma das indicações de tratamento.

## RESPOSTA DA PRESSÃO ARTERIAL E ATIVIDADE DE RENINA PLASMÁTICA PELAS INTERVENÇÕES NÃO FARMACOLÓGICAS NA OBESIDADE

Inúmeros estudos apresentam diferentes intervenções não farmacológicas com resultados positivos no que tange a PA, medidas antropométricas e mediadores neuro-hormonais. Aqui serão destacados alguns desses estudos.

Em estudo realizado por Tuck e col.<sup>41</sup>, a redução do peso corporal na obesidade mórbida obtida com dieta hipocalórica sem realização de exercício físico foi ligada à redução de pelo menos 50% nos níveis de ARP. A redução de 10% a 30% do peso corporal ideal foi suficiente para redução da PA que parece depender parcialmente das reduções da ARP. Estes dados confirmam a relação entre obesidade e hiperatividade do SRAA.

Níveis da ARP obtidos imediatamente após ortostatismo e exercício isométrico foram reduzidos após oito semanas de restrição calórica. Reduções da ARP e da pressão arterial média (PAM) no obeso parecem resultar, em parte, da atividade reduzida do sistema nervoso simpático (SNS) e dos efeitos secundários da atividade adrenérgica na excreção renal de sódio e no eixo renina-angiotensina-aldosterona<sup>42</sup>.

Nos portadores de HA com obesidade, a combinação de exercício e dieta tem mostrado diminuir a pressão arterial sistólica (PAS) por 12,5 e pressão arterial diastólica (PAD) por 7,9 mmHg. Para os obesos, intervenção com exercício e perda de peso tem sido mais efetiva do que cada uma isolada<sup>43</sup>.

Essa combinação terapêutica durante 12 meses permitiu perda de peso e melhora da aptidão cardiorrespiratória. O exercício intenso resultou em 10% na perda de peso comparado com 8% para o exercício moderado. No grupo de 21 normotensos e obesos que apresentaram redução de 5% do peso ponderal após quatro meses de exercício e dieta em 47, a redução da ARP ( $\Delta$  -8,6 pg/mL; -40%) foi associada à redução de 6 mmHg na PAD. Esse resultado sugere que redução moderada de peso provoca mudanças favoráveis nos componentes do SRAA contribuindo para a diminuição dos níveis tensionais<sup>44</sup>.

Engeli e col.<sup>15</sup> compararam os níveis de renina circulante em mulheres menopausadas, magras e obesas, sendo que os valores basais foram mais elevados nestas últimas. Após 13 semanas de controle dietético e exercício físico, a redução de 5% do peso corporal foi associada à redução de 43% dos níveis de renina e diminuição de 7 mmHg da PAS.

Pode-se notar que o exercício físico e dieta são tratamentos não farmacológicos efetivos para o controle e redução da massa adiposa, níveis pressóricos e ARP. Essas associações se devem às inter-relações entre obesidade, HA e ARP nas quais o exercício pode exercer seus efeitos moduladores benéficos (Figura 1).

A alteração da situação de sedentarismo e do estilo de vida como um todo causa efeitos benéficos, seja pela prevenção primária ou secundária.

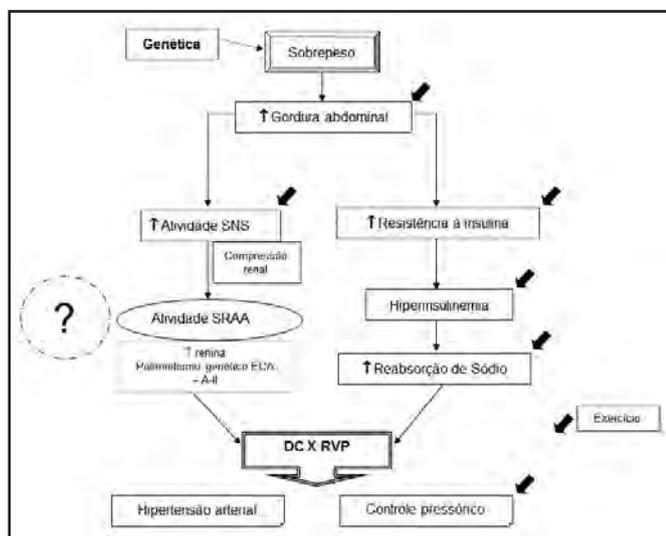


Figura 1 – Possíveis inter-relações entre obesidade, hipertensão arterial, sistema renina-angiotensina-aldosterona e exercício aeróbio.

SNS = sistema nervoso simpático; ECA = enzima conversora de angiotensina; SRAA = sistema renina-angiotensina-aldosterona; A-II = angiotensina II; DC = débito cardíaco; RVP = resistência vascular periférica.

dária<sup>7,45</sup>. As modificações das variáveis cardiovasculares respondem diferentemente em virtude do tipo de protocolo de treinamento administrado e métodos de avaliação da pesquisa.

## INFLUÊNCIA DO EXERCÍCIO NA PRESSÃO ARTERIAL E ATIVIDADE DE RENINA PLASMÁTICA

### Efeito do treinamento físico na pressão arterial

O papel preventivo e curativo do exercício físico sobre fatores de risco para doenças cardiovasculares tem relação direta com a HA e obesidade<sup>32,46,47</sup>. A prevalência de HA está inversamente relacionada ao grau de aptidão física<sup>48</sup>. Pequenas reduções de PA podem propiciar significativa melhora no risco cardiovascular<sup>47</sup>, e o maior potencial na diminuição da mortalidade encontra-se no grupo de indivíduos sedentários que se torna moderadamente ativo<sup>7,49</sup>.

O exercício promove reduções de aproximadamente 1,8 até 11 mmHg na PA, independente do gênero e grau da HA<sup>7,44,46,48,50-53</sup>. Essa resposta é encontrada tanto em portadores de HA (resposta mais acentuada) como em indivíduos normais, sendo que o condicionamento físico pode até normalizar a PA de hipertensos. Por conseguinte, o exercício aeróbio reduz a PA em até 10 mmHg em aproximadamente 75% dos hipertensos<sup>54</sup>.

O efeito agudo do exercício dinâmico contribui para a diminuição pressórica nos portadores de HA e previne a remodelação vascular associada a HA<sup>47,55,56</sup>. A redução dos níveis pressóricos pode manter-se por até oito a 12 horas após uma sessão de exercício em indivíduos sedentários<sup>52,57,58</sup>.

Em portadores de HA primária o exercício de intensidade leve, em curto prazo, promoveu redução significativa da PA após uma semana de treinamento e continuou a reduzi-la (quase que linearmente) até quatro semanas<sup>59</sup>. No entanto, essa melhora também é observada a partir de seis semanas com treinamento três vezes na semana<sup>60</sup>.

Interessante notar que continua a existir redução da PA frente ao treinamento físico mesmo por longos períodos<sup>47,61-63</sup>. Assim, o efeito do

exercício sobre a PA é aditivo no decorrer de alguns meses ou até anos além do período de condicionamento físico. Ademais, o exercício contribui para a redução da PA em portadores de HA, tanto pelo efeito agudo como pelo efeito crônico da repetição periódica.

Dessa maneira, por mecanismos etiopatogênicos variados, o sedentarismo é fator de risco importante para HA. O exercício regular é de grande aplicabilidade para o controle pressórico, e os mecanismos de redução desses níveis pelo exercício relacionam-se a fatores hemodinâmicos, humorais e neurais. Entretanto, há considerável heterogeneidade na resposta pressórica ao treinamento e esta poderia ser mediada por diferenças genéticas e por diversos sistemas, dentre eles, o SRAA.

### Efeito agudo do exercício sobre a atividade da renina plasmática

Neste e no seguinte tópico, os estudos apresentados avaliaram a influência do exercício aeróbio sobre a ARP.

Imediatamente após a realização do exercício está bem definido que ocorre aumento da atividade da renina, como se pode observar nos estudos apresentados a seguir.

Estudos apontam para uma elevação da ARP de até 4,5 vezes os valores basais. Essa ascensão é de menor magnitude nos indivíduos bem condicionados e se correlaciona às alterações no hematócrito e peso corporal<sup>64</sup>. Em treinamento de cinco meses a 87% do consumo máximo de oxigênio ( $VO_2$  máx.), em quatro indivíduos normais, a resposta aguda ao exercício promoveu aumento significativo na ARP ( $\eta/L/min$ ) de  $221 \pm 76\%$  e  $252 \pm 78\%$  tanto nas avaliações realizadas pré como pós-treinamento em comparação com os valores de repouso, respectivamente<sup>65</sup>. Em estudo que envolveu 12 mulheres atletas observou-se aumento da ARP de 0,95 para 2,66  $\eta g/mL/h$  e da angiotensina II (A-II) de 19,9 para 123,9 frente ao acréscimo dos níveis de esforço (30 watts/4 min)<sup>66</sup>. Ikeda e col. observaram que o exercício em diferentes intensidades (30%, 50%, 80% e 87%  $VO_2$  máx/10min.) realizado por sete homens jovens e ativos, a ARP foi maior quando comparada aos valores basais ( $1,4 \pm 0,3$  para  $8,9 \pm 0,9$   $\eta g/mL/h$ ) com elevação 4,6 vezes maior da concentração de renina ativa no estágio máximo do exercício (87%  $VO_2$  máx)<sup>67</sup>.

No experimento que envolveu seis homens saudáveis e ativos, a ARP elevou-se tanto sob efeito do inibidor da enzima conversora de angiotensina (de  $11,7 \pm 4,1$  para  $57,1 \pm 10,5$ ) como em uso de placebo (de  $4,5 \pm 1,9$  para  $21 \pm 4,5$ ) em decorrência de exercício aeróbio até a exaustão<sup>68</sup>.

Essa mesma ativação neuro-hormonal também ocorreu face ao efeito agudo do exercício em 23 indivíduos com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) quando submetidos a esforço físico submáximo (85% frequência cardíaca máxima prevista). O aumento da ARP foi maior nesses pacientes, quando comparado ao grupo controle (controle:  $2,86 \pm 0,76$ ; insuficiência:  $8,27 \pm 2,16$   $\eta g/mL/h$ ;  $p = 0,07$ )<sup>69</sup>.

A elevação aguda da renina plasmática em humanos frente ao exercício físico pode ocorrer em diferentes circunstâncias clínicas, a saber: indivíduos normais, treinados e atletas, bem como em situações como ICC, com mediação de vários hormônios e aumento da atividade simpática. Entretanto, o comportamento da ARP pode se modificar quando esse exercício se prolonga por períodos maiores.

### Efeito crônico do exercício sobre a atividade de renina plasmática

Os efeitos crônicos (adaptações) do exercício devem-se à frequência e a sua regularidade, com modificações dos aspectos morfofuncionais que propiciam diferenciação física entre o indivíduo sedentário e ativo<sup>70</sup>. Na literatura, há divergências em relação ao efeito crônico do exercício físico sobre a ARP.

O treinamento de cinco meses em indivíduos sedentários normais reduziu a ARP em repouso e em resposta imediata ao exercício quando comparada aos valores basais<sup>65</sup>. Jennings e col.<sup>71</sup> avaliaram o efeito de diferentes níveis de atividade física em voluntários normais. Não houve diferenças significativas na ARP na posição supina durante as várias fases do exercício. A ARP em pé, no subgrupo que apresentou redução na taxa de liberação de norepinefrina, teve queda de 52% e 43% após exercício realizado na frequência de 3x/sem. e diariamente, respectivamente. Após exercício por 16 semanas, a redução notada na atividade simpática foi certamente suficiente para promover diminuição significativa do índice de resistência periférica total com provável efeito potencializador decorrente da ARP reduzida. Nesse estudo, o exercício associou-se a redução da PA, redução na resistência vascular periférica e aumento do débito cardíaco avaliado pelo método de Fick. Esse perfil hemodinâmico favorável pode ter sido mediado pela redução da atividade simpática e do SRAA.

Em cardiopatas, a ARP reduziu-se após o treinamento aeróbio (70%-90% trabalho máximo) por três meses. A angiotensina-I e angiotensina-II permaneceram com valores semelhantes. A diminuição da ARP poderia ser explicada pela redução do tônus simpático após o treinamento<sup>72</sup>.

Nelson e col. observaram que o treinamento físico (60%-70% trabalho máximo) em 13 portadores de HA primária previamente sedentários não reduziu a ARP. A redução da PA com o aumento da atividade física foi associada à redução da atividade do SNS sem alteração da ARP<sup>73</sup>.

Em outro estudo, o SRAA não se alterou após 10 semanas de treinamento nos portadores de HA. Com treinamento (limiar do lactato) por 20 semanas, um leve aumento na ARP foi notado nos respondedores (redução da PAM > 13 mmHg). Houve correlação negativa entre o valor inicial da ARP e a redução da PA correspondente de cada sujeito. Entretanto a redução da PA não pôde ser imputada à redução da ARP<sup>74</sup>.

Em estudo no qual foram empregados por 10 semanas dois tipos de intensidade de exercício (baixa: 50% VO<sub>2</sub>máx; alta: 75% VO<sub>2</sub>máx) em 30 portadores de HA, a ARP na primeira semana foi correlacionada positivamente com a porcentagem de mudança da PAS da primeira semana para 10ª semana no grupo de intensidade baixa ( $r = 0,57$ ,  $p < 0,05$ ) e no grupo de intensidade alta ( $r = 0,64$ ,  $p < 0,05$ ). Conforme andamento do programa de exercício, ARP retornou gradualmente a seus níveis basais, e a PA estava significativamente menor nas 6ª e 9ª semanas. O grupo de intensidade baixa exibiu reduções significativas na PAS (9 mmHg), PAM (6 mmHg) e PAD (6 mmHg), porém, as mudanças nas variáveis hemodinâmicas e humorais não foram significativas. No grupo de intensidade alta, a ARP foi brevemente estimulada após 4ª semana de exercício. Em ambos os grupos houve correlação negativa entre ARP e efeito depressor, isto pode ter se devido ao fato de o exercício ser efetivo na HA dependente de volume. A razão pela qual o efeito hipotensivo no grupo de intensidade alta foi menor que o do grupo de intensidade baixa pode ser atribuído à estimulação reflexa do SNS e SRAA e volume sistólico aumentado<sup>75</sup>.

Como já descrito, a ARP pode ser influenciada pelo volume sanguíneo, dessa forma, variações da ARP frente ao treinamento podem ser mediadas por modificações na volemia. Urata e col.<sup>76</sup> também em estudo com portadores de HA, não obtiveram redução da ARP após treinamento, bem como, variações deste hormônio não contribuíram apreciavelmente para a redução da PA observada. Entretanto, houve redução do volume sanguíneo e do volume plasmático o que pode ter explicado a redução da PA observada. Ainda, tendo em vista

que o volume reduziu-se, seria esperado aumento da ARP, fato esse que não ocorreu.

Dois tipos de treinamento diferenciados pelas intensidades baixa (60 min, 50% VO<sub>2</sub>máx, 3x/sem.) e moderada (45 a 60 minutos, 70%-85% VO<sub>2</sub>máx, 3x/sem) promoveram redução da PAD em 11 a 12 mmHg em ambos os grupos ( $p < 0,05$  vs. intensidade moderada); PAS diminuiu 20 mmHg no grupo de intensidade baixa. A ARP diminuiu nos dois grupos, inclusive o controle, durante o curso de nove meses de estudo (moderada: de  $2,0 \pm 1,3$  para  $1,1 \pm 0,9$ ; baixa:  $1,6 \pm 1,1$  para  $0,7 \pm 0,4$  ng/mL/h), ademais as diferenças entre os grupos não foram significativas. Neste estudo, os portadores de alto nível de renina plasmática ( $> 1,7$  ng/mL/h) tiveram uma tendência a diminuir seus níveis pressóricos um pouco menos. No grupo de intensidade moderada foi observada diminuição do peso corpóreo de  $79,3 \pm 10,8$  para  $76,8 \pm 9,5$  ( $p < 0,05$ ) sem alteração no percentual de gordura corporal. Os autores discutem a influência medicamentosa na resposta pressórica nos hipertensos medicados, pois neste estudo os hipertensos não medicados responderam favoravelmente ao exercício de intensidade baixa<sup>77</sup>.

Em contrapartida, pesquisa envolvendo somente mulheres japonesas portadoras de HA mostrou que o exercício por 10 semanas, 50% VO<sub>2</sub>máx, 3x/sem, reduziu PAD (6 mmHg) e PAM (7 mmHg) ( $p < 0,05$ ) e não alterou a ARP com variação de  $-0,37$  (ng/mL/h). Os autores constataram que não houve diminuição do volume sanguíneo e isso pode ser justificado pelo tempo de protocolo (10 semanas) ou ação de outras vias, pois com tempos maiores de treinamento, ocorreu sua redução<sup>78</sup>.

Com respostas semelhantes, Tashiro e col. ao estudarem o comportamento da ARP sob influência do treinamento em 10 japoneses portadores de HA não observaram alteração da ARP, nem mesmo nos níveis pressóricos<sup>79</sup>.

Dez semanas de exercício aeróbio de resistência (65%-80% trabalho máximo; 4x/sem.) reduziram significativamente os níveis pressóricos, ARP, catecolaminas e porcentual de gordura corporal em 28 adultos jovens portadores de HA leve não tratada. A média de redução da PA de  $11,4 \times 9,8$  mmHg foi acompanhada pelas diminuições na ARP de  $1,82$  ng/mL/h e diminuição da porcentagem de gordura corporal de 1,3%. As mudanças na PAS foram correlacionadas significativamente com mudança na ARP ( $r = 0,38$ ,  $p = 0,005$ ). Mudanças na PA não foram correlacionadas com alterações observadas no peso, eletrólitos ou gordura corporal para os dados individuais. Os participantes com ARP elevada tenderam a apresentar mudanças mais amplas de PAS que estavam diretamente relacionadas com alterações na ARP<sup>80</sup>.

Em 17 japoneses, sedentários, portadores de HA não tratados, 12 semanas de exercício aeróbio, 5x/sem, 30 min, 52% VO<sub>2</sub>máx, reduziu-se a PAS de  $151,6 \pm 7$  para  $144,3 \pm 6,9$ , e PAD de  $96,2 \pm 4,7$  para  $92 \pm 5,2$  mmHg ( $p < 0,05$ ). A ARP (ng/L/s) não se alterou após o protocolo, com valor basal de  $0,29 \pm 0,12$  para  $0,24 \pm 0,18$  após protocolo<sup>81</sup>. Pesquisa com a mesma etnia, porém com casuística de 27 portadores de HA essencial, protocolo aeróbio composto de 30 min. de caminhada 52% VO<sub>2</sub>máx, 5-7x/sem, 12 semanas, o grupo ativo apresentou redução de PAS e PAD. O valor basal da ARP foi de  $0,27 \pm 0,11$  e de  $0,23 \pm 0,10$  após protocolo ( $p > 0,05$ ). Esse trabalho avaliou o comportamento da hiperemia reativa frente ao treinamento crônico e concluiu que a liberação de óxido nítrico participava do mecanismo antihipertensivo do treinamento<sup>82</sup>.

Ao analisar os estudos resumidos na Tabela 1, que apresenta uma

Tabela 1 – Principais características dos estudos selecionados envolvendo efeito crônico do exercício aeróbio e renina plasmática

Autores	Geysant 1981	Vanhees 1984	Kiyonaga 1985	Jennings 1986	Nelson e col. 1986	Urata e col. 1987	Hagberg e col. 1989	Matsusaki e col. 1992	Koga e col. 1992	Tashiro e col. 1993	Dubbert e col. 1986	Higashi e col. 1999 (I)	Higashi e col. 1999 (II)
Gênero	4 ♂	18 ♀	5 ♂ 7 ♀	11 ♂ 1 ♀	13 ♀	20 ♀	33 ♀	25 ♀ 5 ♂	10 ♀	7 ♀ 3 ♂	28 ♂	17 ♂	20 ♀
Etnia	NI	NI	NI	NI	NI	Asiática	NI	Asiática	Asiática	Asiática	NI	Asiática	Asiática
Idade	26-43	X= 52,2	34-56	19-27	NI	32-60	64±3	40-64	49 ± 2	33-57	21-54	47±10	52±9
IMC	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	27±3,4	24±1,8	24±1,8
Peso	X= 69,3	X= 69,7	X= 66,7	NI	NI	62,4±3,5	Baixa: 69±18 Mod.: 79±10	Baixa: 57±21 Alta: 58±3,7	56±3,3	Baixa: 61±3,2 Alta: 61±2,9	88±5,9	64±13	62±11
Altura	X= 1,79	X= 1,70	X= 1,59	NI	NI	1,57±2,4	NI	Baixa: 1,5±1,5 Alta: 1,5±1,8	1,53±1,2	NI	NI	NI	NI
Sedentário	NI	NI	NI	Sim	NI	NI	NI	NI	Sim	NI	Sim	Sim	NI
Condição física	Saudável	ICO	HA	Saudável	HA	HA	HA	HA	HA	HA	HA	HA	HA
Dieta	NI	Sim	NI	Sim	NI	NI	NI	Não	Não	NI	Não	Não	Não
Período de Treino	20 sem.	12 sem.	10 a 20 sem.	4 sem.	4 sem.	10 sem.	37 sem.	10 sem.	10 sem.	10 sem.	10 sem.	12 sem.	12 sem.
Intensidade	87% VO <sub>2</sub> máx.	70%-90% VO <sub>2</sub> máx.	Lactato sg	60%-70% trabalho máx.	60%-70% trabalho máx.	Lactato sg	Baixa: 53% Mod.: 73% (VO <sub>2</sub> máx)	Baixa: 50% Alta: 75% (VO <sub>2</sub> máx)	50% VO <sub>2</sub> máx	Baixa: 50% Alta: 75% (VO <sub>2</sub> máx)	65-80% trabalho máx.	52% VO <sub>2</sub> máx	52% VO <sub>2</sub> máx
Duração (min.)	60	75	60	45	45	60	50	Baixa: 60 Alta: 30-40	60	Baixa: 60 Alta: 30-40	30	30	30
Período	4x/sem.	3x/sem.	3x/sem.	3x/7x/sem.	3x/7x/sem.	3x/sem.	3x/sem.	3x/sem.	3x/sem.	3x/sem.	4x/sem.	5x/sem.	5-7x sem.
Posição coleta renina	Sentada	Deitada / Sentada	Sentada	Em pé	Em pé	Sentada	Em pé	Sentada	NI	Sentada	Sentada	NI	NI
Medicação	NI	Sim	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Sim	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	NI	NI
Varição da renina	-43,32* ng/l/min	-0,31* ng/ml/h	-0,20 ng/ml/h	3X/sem: -1,18 7x/sem: -1,0 em pé ng/ml/h	3X/sem: -0,44 7x/sem: -0,01 em pé ng/ml/h	0,26 ng/ANGII/ ml/min	Baixa: -0,9* Mod.: -0,9* ng/ml/h	Baixa: -0,2 Alta: 0,21 ng/ml/h	-0,37 ng/ml/h	Baixa: -0,17 Alta: +0,29 ng/ml/h	-1,82* ng/ml/h	-0,05 ng/l/s	-0,04 ng/l/s

NI = não identificado; ICO = insuficiência coronariana; HA = hipertensão arterial; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; VO<sub>2</sub> máx = consumo máximo de oxigênio; sg = sanguíneo; máx. = máximo; X = média; ♀ = feminino e ♂ = masculino; mod. = moderado; sem. = semanas; Δ = valor final subtraído pelo inicial; \* p<0,05.

sinopse das peculiaridades dos estudos que envolveram o efeito crônico do exercício sobre a ARP, pode-se observar que a maioria dos 13 estudos foi realizada com número reduzido de indivíduos, sete foram realizados com indivíduos de etnia asiática e que as análises dos resultados foram pareadas, logo, esses apontamentos poderiam justificar as respostas conflitantes dos estudos. Somente quatro estudos apresentaram alterações estatisticamente significantes da atividade de renina plasmática<sup>65,72,77,80</sup>. Em comparação das variáveis apresentadas nesses quatro estudos com os demais, nota-se que o período de treinamento foi maior, com variação do período entre 10 a 37 semanas; a duração de treinamento foi entre 30 e 75 minutos com um período de 3 a 4 vezes por semana e a intensidade do exercício foi de moderada a intensa (50% a 90%). Ainda, as condições que constituem a HA são multifatoriais e todos os estudos deveriam ter maior controle das variáveis. Desses quatro estudos, dois foram realizados com pacientes hipertensos e somente um artigo especificou o índice de massa corpórea o que poderia relacionar a influência do exercício aeróbico, renina plasmática e obesidade.

## CONCLUSÃO

Apesar de resultados conflitantes, a maioria dos estudos observou redução, muitas vezes não significativa, da ARP frente ao exercício por período prolongado em pessoas normais, com tendência à elevação desse hormônio quando realizados por portadores de HA. Há que arguir quais fatores poderiam contribuir para as divergências dos resultados observados entre os diferentes estudos. Assim, deveria comparar as variáveis do treinamento como: intensidade, duração, presença ou ausência de medicamentos anti-hipertensivos, ingestão de sódio, idade, etnia, gênero, grau de obesidade, presença de patologias cardíacas (HA, ICC, insuficiência coronariana), e finalmente, posicionamento no momento da coleta de renina. A maioria dos estudos não especifica claramente essas variáveis. Assim, a ARP altera-se conforme a característica do exercício, bem como, de acordo com a particularidade clínica vigente do indivíduo. Todavia, estudos que realizaram análises multivariadas ajustando seus resultados para os fatores de confusão não são disponíveis na literatura.

Fica claro que o estilo de vida ativo possibilita benefícios substanciais para o portador de HA e obesidade, mas não somente por reduzir os níveis pressóricos. Ele também contribui na melhora de fatores de risco que drasticamente aumentam as condições para desenvolver complicações cardiovasculares principalmente nos indivíduos com obesidade. Entretanto, nenhum dos estudos relatados teve, em suas casuísticas, especificamente indivíduos portadores de HA com obesidade.

A obesidade interage estreitamente com os mecanismos de regulação da pressão arterial e associa-se fortemente a níveis pressóricos elevados. Portadores de hipertensão obesos apresentam tipicamente uma maior ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, tendo em vista que este sistema hormonal está envolvido na gênese da obesidade, como também, o tecido adiposo é capaz de ativar este sistema. O sedentarismo favorece tanto a hipertensão como a obesidade. Por outro lado, o exercício físico influencia diretamente a ação do SRAA com respostas diferentes quanto ao seu efeito agudo e crônico, talvez pelas multiplicidades funcionais que este sistema apresenta. Contudo, a resposta hemodinâmica e humoral pode variar conforme a prescrição do exercício: tipo, frequência, duração e intensidade do mesmo. As influências do exercício físico sobre as

variáveis metabólicas em portadores de HA obesos estão bem estudadas, porém, uma análise específica do comportamento da atividade da renina plasmática frente ao exercício físico no indivíduo portador de hipertensão com obesidade nunca foi realizada até o presente momento. Assim, podem ser admissíveis novos estudos que avaliem, entre portadores de HA com obesidade, o efeito do treinamento físico sobre a atividade da renina plasmática.

## REFERÊNCIAS

1. Chiang BN, Perlman LV, Epstein FH. Overweight and hypertension. A review. *Circulation* 1969;39(3):403-21.
2. Reisin E, Abel R, Modan M, et al. Effect of weight loss without salt restriction on the reduction of blood pressure in overweight hypertensive patients. *N Engl J Med* 1978;298(1):1-6.
3. Elmer PJ, Grimm R Jr, Laing B, et al. Lifestyle intervention: results of the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Prev Med* 1995;24(4):378-88.
4. Appel LJ. Lifestyle modification as a means to prevent and treat high blood pressure. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(7 Suppl 2):S99-S102.
5. Bertolami MC. Hipertensão arterial e obesidade. *HiperAtivo* 1994;1(3):44-50.
6. Rocchini AP. Cardiovascular regulation in obesity-induced hypertension. *Hypertension* 1992;19(1 Suppl):156-60.
7. Fletcher GF, Balady G, Blair SN, et al. Statement on exercise: benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans. *Circulation* 1996;94(4):857-62.
8. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Euro J Cardio Prev Rehab* 2003;10(Suppl 1):S1-78.
9. Slentz CA, Duscha BD, Johnson JL, et al. Effects of the amount of exercise on body weight, body composition, and measures of central obesity: STRRIDE--a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2004;164(1):31-9.
10. El-Sayed MS, El-Sayed Ali Z, Ahmadizad S. Exercise and training effects on blood haemostasis in health and disease: an update. *Sports Med* 2004;34(3):181-200.
11. Oliveira Filho JA, Salles AF, Salvetti XM. Prevenção primária da doença coronária pela atividade física. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2005;15(2):121-9.
12. Powell KE, Thompson PD, Caspersen CJ, et al. Physical activity and the incidence of coronary heart disease. *Annu Rev Public Health* 1987;8:253-87.
13. Berlin JA, Colditz GA. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1990;132(4):612-28.
14. Egan BM, Stepniakowski K, Goodfriend TL. Renin and aldosterone are higher and the hyperinsulinemic effect of salt restriction greater in subjects with risk factors clustering. *Am J Hypertens* 1994;7(10 Pt 1):886-93.
15. Engeli S, Böhnke J, Gorzelnik K, et al. Weight loss and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Hypertension* 2005;45(3):356-62.
16. Health implications of obesity. National Institutes of Health Consensus Development Conference. 11-13 February 1985. *Ann Intern Med* 1985;103(6 Pt 2):977-1077.
17. Hall JE, Brands MW, Hildebrandt DA, et al. Role of sympathetic nervous system and neuropeptides in obesity hypertension. *Braz J Med Biol Res* 2000;33(6):605-18.
18. Davy K, Hall JE. Obesity and hypertension: two epidemics or one? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;286(5):R803-13.
19. Alderman MH, Madhavan S, Ooi WL, et al. Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in pa-

- tients with hypertension. *N Engl J Med* 1991;324(16): 1098-104.
20. Goossens GH, Blaak EE, van Baak MA. Possible involvement of the adipose tissue rennin-angiotensin system in the pathophysiology of obesity and obesity-related disorders. *Obes Rev* 2003;4(1):43-55.
  21. Licata G, Volpe M, Scaglione R, et al. Salt-regulating hormones in young normotensive obese subjects. Effects of saline load. *Hypertension* 1994;23(1 Suppl):I20-4.
  22. Andronico G, Cottone S, Mangano MT, et al. Insulin, renin-aldosterone system and blood pressure in obese people. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25(2):239-42.
  23. Brunner HR, Sealey JE, Laragh JH. Renin subgroups in essential hypertension. Further analysis of their pathophysiological and epidemiological characteristics. *Circ Res* 1973;32(Suppl 1):I-99-115.
  24. Brunner HR, Laragh JH, Baer L, et al. Essential hypertension: renin and aldosterone, heart attack and stroke. *N Engl J Med* 1972;286(9):441-9.
  25. Jones BH, Standridge MK, Moustaid N. Angiotensin II increases lipogenesis in 3T3-L1 and human adipose cells. *Endocrinology* 1997;138(4):1512-9.
  26. Alvarez GE, Beske SD, Ballard TP, et al. Sympathetic neural activation in visceral obesity. *Circulation* 2002;106(20):2533-6.
  27. Strazzullo P, Iacone R, Iacoviello L, et al. Genetic variation in the renin-angiotensin system and abdominal adiposity in men: the Olivetti Prospective Heart Study. *Ann Int Med* 2003;138(1):17-23.
  28. Saint-Marc P, Kozak LP, Ailhaud G, et al. Angiotensin II as a trophic factor of white adipose tissue: stimulation of adipose cell formation. *Endocrinology* 2001;142(1):487-92.
  29. Engeli S, Sharma AM. The renin-angiotensin system and natriuretic peptides in obesity-associated hypertension. *J Mol Med* 2001;79(1):21-9.
  30. Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension* 2003;41(3 Pt 2):625-33.
  31. Cuche JL, Kuchel O, Barbeau A, et al. Relationship between the adrenergic nervous system and renin during adaptation to upright posture: a possible role for 3,4 dihydroxyphenethylamine (dopamine). *Clin Sci* 1972;43(4):481-91.
  32. Julius S, Valentini M, Palatini P. Overweight and hypertension: a 2-way street? *Hypertension* 2000;35(3):807-13.
  33. Kotsis V, Stabouli S, Papakatska S, et al. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertens Res* 2010;33(5):386-93.
  34. Kloet AD, Krause EG, Woods SC. The renin angiotensin system and the metabolic syndrome. *Physiol Behav* 2010;100(5):525-34.
  35. Strazzullo P, Galletti F. Impact of the renin-angiotensin system on lipid and carbohydrate metabolism. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13(3):325-32.
  36. Cooper R, McFarlane-Anderson N, Bennett FI, et al. ACE, angiotensinogen and obesity: a potential pathway leading to hypertension. *J Hum Hypertens* 1997;11(2):107-11.
  37. Umemura S, Nyui N, Tamura K, et al. Plasma angiotensinogen concentrations in obese patients. *Am J Hypertens* 1997;10(6):629-33.
  38. Cooper R, Forrester T, Ogunbiyi O, et al. Angiotensinogen levels and obesity in four black populations. ICSHIB Investigators. *J Hypertens* 1998;16(5):571-5.
  39. Williamson JW, Fadel PJ, Mitchell JH. New insights into central cardiovascular control during exercise in humans: a central command update. *Exp Physiol* 2006;91(1):51-8.
  40. Strazzullo P, Iacone R, Iacoviello L, et al. Genetic variation in the renin-angiotensin system and abdominal adiposity in men: The Olivetti Prospective Heart Study. *Ann Intern Med* 2003;138:17-23.
  41. Tuck ML, Sowers J, Dornfeld L, et al. The effect of weight reduction on blood pressure, plasma renin activity, and plasma aldosterone levels in obese patients. *N Engl J Med* 1981;304(16):930-3.
  42. Sowers JR, Nyby M, Stern N, et al. Blood pressure and hormone changes associated with weight reduction in the obese. *Hypertension* 1982;4(5):686-91.
  43. Jakicic JM, Marcus BH, Gallagher KI, et al. Effect of exercise duration and intensity on weight loss in overweight, sedentary women: a randomized trial. *JAMA* 2003;290(10):1323-30.
  44. Barbato KB, Martins Rde C, Rodrigues Mde L, et al. Effects of greater-than-5% weight reduction on hemodynamic, metabolic and neuroendocrine profiles of grade I obese subjects. *Arq Bras Cardiol* 2006;87(1):12-21.
  45. Thompson PD. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(8):1319-21.
  46. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, et al. American College of Sports Medicine. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36(3):533-53.
  47. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Sociedade Brasileira de Cardiologia. 2006;1-48.
  48. Bacon SL, Sherwood A, Hinderliter A, et al. Effects of exercise, diet and weight loss on high blood pressure. *Sports Med* 2004;34(5):307-16.
  49. Hu G, Barengo NC, Tuomilehto J, et al. Relationship of physical activity and body mass index to the risk of hypertension: a prospective study in Finland. *Hypertension* 2004;43(1):25-30.
  50. Crespo CJ. Physical activity, and hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 1994;26(10):1295-6.
  51. Kelley G, McClellan P. Antihypertensive effects of aerobic exercise. A brief meta-analytic review of randomized controlled trials. *Am J Hypertens* 1994;7(2):115-9.
  52. Hagberg JM, Park JJ, Brown MD. The role of exercise training in the treatment of hypertension: an update. *Sports Med* 2000;30(3):193-206.
  53. Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33(6 Suppl):S484-94.
  54. Hagberg JM, Brown MD. Does exercise training play a role in the treatment of essential hypertension? *J Cardiovasc Risk* 1995;2(4):296-302.
  55. Abboud FM. The sympathetic system in hypertension. State-of-the-art review. *Hypertension* 1982;4(3 Pt 2):208-25.
  56. Legramante JM, Galante A, Massaro M, et al. Hemodynamic and autonomic correlates of postexercise hypotension in patients with mild hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;282(4):R1037-43.
  57. Pescatello LS, Fargo AE, Leach CN Jr, et al. Short-term effect of dynamic exercise on arterial blood pressure. *Circulation* 1991;83(5):1557-61.
  58. Hagberg JM, Montain SJ, Martin WH 3rd. Blood pressure and hemodynamic responses after exercise in older hypertensives. *J Appl Physiol* 1987;63(1):270-6.
  59. Zhang B, Sakai T, Noda K, et al. Multivariate analysis of the prognostic determinants of the depressor response to exercise therapy in patients with essential hypertension. *Circ J* 2003;67(7):579-84.
  60. Sousa PN, Caromano FA, Santos GA. A hipertensão leve e exercício físico: o que o fisioterapeuta deve saber. *Rev Fisioter Univ São Paulo* 2001;8(1):8-11.
  61. Allen DH, Puddey IB, Morton AR, et al. A controlled study of the effects of aerobic exercise on antihypertensive drug requirements of essential hypertensive patients in the general practice setting. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1991;18(5):279-82.
  62. Whelton SP, Chin A, Xin X, et al. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002;136(7):493-503.
  63. Ketelhut RG, Franz IW, Scholze J. Regular exercise as an effective

- tive approach in antihypertensive therapy. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36(1):4-8.
64. Melin B, Eclache JP, Geelen G, et al. Plasma AVP, neurophysin, renin activity, and aldosterone during submaximal exercise performed until exhaustion in trained and untrained men. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1980;44(2):141-51.
  65. Geysant A, Geelen G, Denis C, et al. Plasma vasopressin, renin activity, and aldosterone: effect of exercise and training. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1981;46(1):21-30.
  66. Fagard R, Grauwels R, Groeseneken D, et al. Plasma levels of renin, angiotensin II, and 6-ketoprostaglandin F1 alpha in endurance athletes. *J Appl Physiol* 1985;59(3):947-52.
  67. Ikeda M, Matsusaki M, Kinoshita A, et al. Active and inactive renin after exercise. *Eur J Appl Physiol* 1992;65(4):331-34.
  68. Miura S, Ideishi M, Sakai T, et al. Angiotensin II formation by an alternative pathway during exercise in humans. *J Hypertens* 1994;12(10):1177-81.
  69. Kinugawa T, Ogino K, Kitamura H, et al. Catecholamines, renin-angiotensin-aldosterone system, and atrial natriuretic peptide at rest and during submaximal exercise in patients with congestive heart failure. *Am J Med Sci* 1996;312(3):110-17.
  70. I Consenso Nacional de Reabilitação Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol* 1997;69(4):267-91.
  71. Jennings G, Nelson L, Nestel P, et al. The effects of changes in physical activity on major cardiovascular risk factors, hemodynamics, sympathetic function, and glucose utilization in man: a controlled study of four levels of activity. *Circulation* 1986;73(1):30-40.
  72. Vanhees L, Fagard R, Lijnen P, et al. Influence of physical training of blood pressure, plasma rennin, angiotensin and catecholamines in patients with ischemic heart disease. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1984;53(3):219-24.
  73. Nelson L, Jennings GL, Esler MD, et al. Effect of changing levels of physical activity on blood-pressure and haemodynamics in essential hypertension. *Lancet* 1986;2(8505):473-6.
  74. Kiyonaga A, Arakawa K, Tanaka H, et al. Blood pressure and hormonal responses to aerobic exercise. *Hypertension*. 1985;7(1):125-31.
  75. Matsusaki M, Ikeda M, Tashiro E, et al. Influence of workload on the antihypertensive effect of exercise. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1992;19(7):471-9.
  76. Urata H, Tanabe Y, Kiyonaga A, et al. Antihypertensive and volume-depleting effects of mild exercise on essential hypertension. *Hypertension* 1987;9(3):245-52.
  77. Hagberg JM, Montain SJ, Martin WH 3rd, et al. Effect of exercise training in 60- to 69-year-old persons with essential hypertension. *Am J Cardiol* 1989;64(5):348-53.
  78. Koga M, Ideishi M, Matsusaki M, et al. Mild exercise decreases plasma endogenous digitalislike substance in hypertensive individuals. *Hypertension* 1992;19(Suppl 2):231-6.
  79. Tashiro E, Miura S, Koga M, et al. Crossover comparison between the depressor effects of low and high work-rate exercise in mild hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1993;20(11):689-96.
  80. Dubbert PM, Martin JE, Cushman WC, et al. Endurance exercise in mild hypertension: effects on the blood pressure and associated metabolic and quality of life variables. *J Hum Hypertens* 1994;8(4):265-72.
  81. Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S, et al. Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects: role of endothelium-derived nitric oxide. *Circulation* 1999;100(11):1194-202.
  82. Higashi Y, Sasaki S, Sasaki N, et al. Daily aerobic improves reactive hyperemia in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1999;33(2):591-7.

# Marcadores tumorais de câncer de ovário: o que há de novo?\*

## Tumor markers in ovarian cancer: what's new?

Vivian Valente<sup>1</sup>, Paulo Sergio Massabki<sup>2</sup>

\*Recebido da Universidade Nove de Julho (UNINOVE). São Paulo, SP.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** O estudo de novos marcadores tumorais de câncer de ovário justifica-se pela sua importância no rastreamento, diagnóstico, monitorização do tratamento e detecção do reaparecimento do câncer. Visto que ainda hoje os marcadores já conhecidos têm pouca especificidade e sensibilidade, fazendo com que a detecção seja feita na fase tardia da doença. O objetivo deste estudo foi realizar um levantamento bibliográfico, da literatura nacional e internacional, em relação ao que há de novo sobre os marcadores tumorais de câncer de ovário.

**CONTEÚDO:** Os marcadores tumorais têm papel fundamental na gênese e crescimento de células neoplásicas. Além de sua importância na gênese, os marcadores vêm ocupando maior importância no rastreamento, diagnóstico, monitorização do tratamento e detecção de recidivas do câncer de ovário. Neste estudo enfoca-se o papel dos marcadores tumorais tradicionalmente conhecidos (CA-125, PLAP, CA 15-3, MCA, CA 72.4,  $\beta$ HCG, NMP 22, Cyfra 21.1, K-ras e p53) e descreve-se a existência e função dos marcadores tumorais descobertos a partir do ano de 2000. Entre os novos marcadores podem-se destacar a existência e a importância do MES; uPAR-1; HE4; nidogen-2 e OPN. As descobertas desses novos marcadores devem contribuir para detecção precoce e tratamento do câncer, principalmente o cistoadenocarcinoma seroso.

**CONCLUSÃO:** A mesotelina, o uPar-1, o HE4, o nidogen-2 e a osteopontina são promissores como novos marcadores tumorais, porém ainda há necessidade de profundas pesquisas para que estes possam ajudar efetivamente no rastreamento, diagnóstico e tratamento do câncer de ovário.

**Descritores:** Antígeno CA-125, Marcadores tumorais, Neoplasias ovarianas.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** The study of new tumor markers for ovarian cancers is justified by the importance of them in screening, diagnosis, treatment monitoring and detection of recurrence of cancer. Seeing that the markers used currently has poor specificity and sensitivity, making the detection is made in the late stage of the disease. The purpose of this review is to do a survey of national and international literature in relation to what's new about tumor markers for ovarian cancer.

**CONTENTS:** Biomarkers (Tumor markers) have a fundamental role in the genesis and growth of neoplastic cells. Besides its importance in the genesis, biomarkers have gained increasingly greater importance in the screening, diagnosis, treatment monitoring and detection of recurrence of ovarian cancer. In this study, it's reviewed the role of biomarkers traditionally known (CA-125, PLAP, CA 15-3, MCA, CA72, 4, BHCG, NMP 22, Cyfra 21.1, K-ras and p53) and describe the existence and function of biomarkers discovered from the year 2000. Among the new biomarkers may be noted the existence and importance of MES, uPAR-1, HE4, Nidogen-2 and OPN. The findings of new biomarkers may contribute for early detection and treatment of cancer, especially serous cystadenocarcinomas.

**CONCLUSION:** The mesothelin, uPAR-1, HE4, the nidogen-2 and osteopontin are promising as new tumor markers, but there is still necessary deeper researches so that they can effectively help in screening, diagnosis and treatment of ovarian cancer.

**Keywords:** biomarkers (tumor markers), CA-125 antigen, Ovarian neoplastic.

### INTRODUÇÃO

As glândulas de produção dos hormônios femininos são os ovários. As mulheres têm dois ovários, um de cada lado da pelve ligado ao útero pelas trompas. Sua função é produzir o estrogênio e a progesterona que entre outras coisas, regem o ciclo menstrual da mulher, e produzir e armazenar os óvulos. Os óvulos são liberados dos ovários a cada ciclo menstrual normal e se encaminham para o útero pelas trompas. O óvulo se fixa na parede interna do útero e se desenvolve num feto depois de fertilizado pelo espermatozóide<sup>1,2</sup>.

Diferentes tipos de células compõem os ovários e todas podem sofrer um processo de malignização transformando-se num tumor, benigno ou maligno. O adenocarcinoma de ovário (cistoadenocarcinoma seroso) é o mais comum dos tumores malignos dos ovários, e ocorre em 50% dos casos apresentando-se bilateralmente em 30% a 50% das pacientes<sup>3</sup>.

As neoplasias de ovário são frequentes na mulher. Cerca de 80% são benignas, ocorrendo entre 20 e 45 anos de idade. As neoplasias ma-

1. Graduanda de Medicina (5º Ano) da Universidade Nove de Julho (UNINOVE). São Paulo, SP, Brasil.

2. Médico, Doutor, Disciplina de Clínica Médica e Reumatologia do Departamento de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina. Professor, Doutor, Departamento de Ciências Médicas da Universidade Nove de Julho (UNINOVE). São Paulo, SP, Brasil.

Apresentado em 14 de dezembro de 2010

Aceito para publicação em 24 de agosto de 2011

Endereço para correspondência:

Vivian Valente

Rua Pires da Mota, 955/101A

01529-001, São Paulo, SP.

Fones: (11) 32975870 – (11) 78801683.

E-mail: vivinhavalente@hotmail.com / vvalente85@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

lignas são mais comuns entre 45 e 65 anos e ocupam o terceiro lugar no sistema genital feminino, após os carcinomas do colo uterino e do endométrio. O câncer ovariano apresenta elevada letalidade por causa de seu diagnóstico geralmente tardio (tumores de crescimento insidioso, com sintomas também tardios), e é responsável por quase metade das mortes por câncer do sistema genital feminino<sup>4</sup>. A quarta causa de morte por câncer em mulheres é o cistoadenocarcinoma seroso, o mais letal dos tumores ginecológicos<sup>5,6</sup>.

Os fatores de risco mais comuns associados ao câncer de ovário são: história ginecológica<sup>6,7</sup>, história familiar<sup>5,7</sup> e uso de medicações<sup>6</sup>.

O quadro clínico é inespecífico sendo que o primeiro sintoma pode ser um leve desconforto na região abdominal inferior, semelhante a uma indigestão. Pode ocorrer acúmulo de líquido no interior da cavidade abdominal, causando inchaço em todo abdômen. Raramente existe sangramento uterino e em estágios avançados pode ocorrer distensão abdominal em decorrência do aumento dos ovários e do acúmulo de líquido<sup>4,8</sup>.

Diversas modalidades terapêuticas podem ser oferecidas (cirurgia, radioterapia e quimioterapia). A escolha vai depender principalmente do tipo histológico do tumor, do estadiamento clínico e/ou cirúrgico do tumor, da idade e das condições clínicas da paciente e se o tumor é inicial ou recorrente<sup>6</sup>.

Nos casos em que há indicação de tratamento cirúrgico, o tipo de cirurgia depende do tipo específico do câncer e de seu estágio<sup>9,10</sup>.

Nos casos em que o câncer não se disseminou além do ovário, é possível a remoção apenas do ovário afetado e da tuba uterina correspondente. Já em casos de disseminação do câncer além do ovário, devem ser removidos ambos os ovários e o útero, assim como linfonodos e estruturas adjacentes selecionados através dos quais o câncer geralmente dissemina-se<sup>9,11</sup>.

A radioterapia e a quimioterapia podem ser utilizadas após a cirurgia para destruir qualquer área pequena de câncer que possa ter restado<sup>12</sup>.

O câncer de ovário que já se disseminou (metástases) além do ovário é difícil de ser curado. A taxa de sobrevivência das mulheres que apresentam os tipos mais comuns de câncer de ovário varia de 15% para cânceres mais graves, até 85% para formas menos agressivas, cinco anos após o diagnóstico<sup>12</sup>.

A detecção e o tratamento precoce são a melhor forma de prevenção do câncer de ovário. O ideal é manter sempre um acompanhamento ginecológico regular, pois o médico realiza exames clínicos e complementares com intuito de avaliar toda a saúde do aparelho reprodutor<sup>9,13</sup>.

Os marcadores tumorais (ou marcadores biológicos) são macromoléculas presentes no tumor, no sangue ou em outros líquidos biológicos, cujo aparecimento e ou alterações em suas concentrações estão relacionados com a gênese e o crescimento de células neoplásicas. Funcionam como indicadores da presença de câncer, e podem ser produzidos diretamente pelo tumor ou pelo organismo, em resposta à presença do tumor. Em sua maioria os marcadores tumorais são proteínas ou pedaços de proteínas, incluindo antígenos de superfície celular, proteínas citoplasmáticas, enzimas e hormônios<sup>14,15</sup>.

Podem ser caracterizados ou quantificados por meios bioquímicos ou imuno-histoquímicos nos tecidos ou no sangue, e por testes genéticos para pesquisas de oncogenes, genes supressores de tumores e alterações genéticas. Cada marcador tumoral tem um valor de referência determinado e as taxas acima do valor de referência, apresentadas por pacientes, devem ser investigadas<sup>14</sup>.

Em investigação clínica os marcadores tumorais têm as seguintes características:

**A) Rastreamento do Câncer:** são utilizados para triagem de pessoas com alto risco de desenvolver um câncer. Eles funcionam como um “sinal de alerta”, indicando aos médicos que novos exames podem ser necessários. Esses marcadores tumorais podem ajudar os profissionais a detectarem o câncer em estágio bem precoce, quando há melhor chance de cura<sup>9</sup>.

**B) Diagnóstico de Câncer:** não se utilizam os marcadores tumorais. O diagnóstico do câncer é obtido por meio de uma biópsia. Entretanto, os níveis do marcador tumoral na época do diagnóstico poderão auxiliar o médico a prever a evolução da doença. Os médicos utilizam essa informação para guiar a escolha do tratamento<sup>9</sup>.

**C) Monitorização do tratamento do câncer (avaliação da resposta terapêutica):** os marcadores tumorais são utilizados para monitorização do tratamento e costumam ser regularmente dosados, com o objetivo de avaliar a resposta terapêutica<sup>9</sup>.

**D) Detectar o reaparecimento do câncer (detecção precoce de recidiva):** quanto mais rápido a recorrência é detectada, mais fácil e eficaz será seu tratamento. Exames de seguimento realizados regularmente podem ajudar o médico a detectar um possível retorno ou recorrência do câncer antes de aparecer no ultrassom, radiografia, na tomografia computadorizada ou no exame físico<sup>9</sup>.

É importante ressaltar que os marcadores tumorais conhecidos até hoje não são sensíveis o suficiente para serem usados em triagem populacional ou para o estabelecimento de diagnóstico primário de câncer<sup>9</sup>.

## BIOMARCADORES DO CÂNCER DE OVÁRIO

Os principais marcadores tumorais de ovário, que são conhecidos na atualidade são:

### CA 125

A proteína CA 125, analisada através do método de quimioluminescência, é produzida por várias células, particularmente por células de câncer de ovário. Quando detectado um nível elevado de CA 125 após um tratamento para câncer de ovário este sugere que algumas células de câncer ainda estão presentes. Níveis de CA 125 no sangue podem ser elevados em pacientes com câncer de mama ou colorretal, mas é menos comum. Os níveis também podem ser altos em mulheres grávidas; em mulheres que têm condição benigna como endometriose, cistos de ovário, ou fibroides; ou em pessoas com cirrose, hepatite ou pancreatite<sup>9</sup>.

A sensibilidade para o diagnóstico de câncer de ovário é de 80% a 85% no tipo epitelial variando de acordo com o estadiamento, sendo de 50% no estágio I, 90% no estágio II, 92% e 94% nos estágios III e IV, respectivamente<sup>14</sup>.

Atualmente, a principal aplicação do CA 125 é permitir o seguimento da resposta bioquímica ao tratamento e prever a recaída em casos de câncer epitelial de ovário<sup>14</sup>.

Entre as principais indicações do CA 125 encontramos: diferenciação pré-operatória de massas pélvicas, avaliação prognóstica, avaliação do sucesso cirúrgico, monitoração de terapêutica<sup>9</sup>.

Com boas perspectivas e dada a grande especificidade, muitos estudos têm sido realizados no sentido de utilizar o Ca 125 juntamente com exame pélvico e ultrassonográfico em triagem populacional de câncer de ovário<sup>16</sup>.

### **PLAP - Fosfatase alcalina placentária**

É sintetizada pelo trofoblasto e está elevada no soro de mulheres grávidas (reconhecida como um dos primeiros marcadores oncofetais). Encontra-se elevada numa variedade de neoplasias incluindo câncer de ovário, pulmão, gastrointestinal, seminoma, neoplasia trofoblástica e doença de Hodgkin. Em quase todos os pacientes com seminoma a PLAP tem se mostrado elevada e os seus níveis correlacionam-se com resposta ao tratamento e intervalo livre de doença. Também tem sido importante para predizer o curso do câncer de ovário, podendo ter maior especificidade que o CA 125. É determinada por metodologia cinética contínua colorimétrica<sup>17</sup>.

### **CA 15-3 - Antígeno carboidrato 15-3**

Em mulheres que têm câncer de mama como também em pacientes que têm outros tipos de câncer ou doença benigna de mama ou fígado, níveis de antígeno carboidrato 15-3 (CA 15-3) elevados podem ser achados. Tendo pouco uso como ferramenta de busca ou diagnóstico, é analisado através do método de quimiluminescência e pode ajudar os médicos a determinar a extensão da doença e a resposta do paciente ao tratamento<sup>18</sup>.

### **MCA - Antígeno mucinoide associado ao carcinoma**

Constitui um marcador de carcinoma mamário. Em 60% das pacientes com câncer de mama metastático o MCA está elevado; entretanto níveis elevados são também observados na gestação, principalmente no terceiro trimestre, em portadores de câncer de ovário, colo uterino, endométrio e próstata. É analisado através do método de eletroquimioluminescência e é útil na avaliação prognóstica e controle terapêutico<sup>14</sup>.

### **CA 72.4**

O CA 72.4 é também denominado TAG-72 e é analisado através da eletroquimioluminescência. Tem elevada especificidade para cancro, mas sem sensibilidade de órgão. No momento do diagnóstico, cada órgão possui uma respectiva porcentagem de sensibilidade, sendo: 55% para câncer de cólon, 50% para câncer de estômago, 45% para pâncreas e trato biliar e 63% para carcinoma mucinoso de ovário<sup>14</sup>.

### **βHCG (gonadotrofina coriônica humana)**

É utilizada para realização da monitorização e prognóstico de pacientes com tumores de células germinativas (testículo e ovário), através da quimioluminescência. Será observada elevação da HCG em todos os pacientes com coriocarcinoma, contra apenas 40% a 60% dos pacientes com carcinoma embrionário<sup>14</sup>.

### **NMP 22 (proteína da matriz nuclear)**

A NMP 22 é uma enzima imunoensaio envolvida no mecanismo de regulação do ciclo celular. Níveis elevados deste marcador serão encontrados em pacientes com recidiva tumoral e com doença invasiva. Sua sensibilidade encontra-se entre 60% e 86%. Foi recentemente aprovada para uso clínico pela FDA norte-americana<sup>14</sup>.

### **K-ras**

Os oncogenes mais comumente encontrados nas neoplasias malignas humanas são os genes mutados da família ras. Estudos demonstraram que os tumores de pulmão contendo mutação em K-ras eram mais agressivos, os pacientes apresentavam tempo livre de doença significativo menor e menor sobrevida quando comparados com os

sem mutação em K-ras. Importante fator de prognóstico para determinar o tempo livre de doença e sobrevida, após variáveis como estadiamento da doença, tamanho do tumor e grau de diferenciação ter sido levada em consideração são as mutações pontuais em K-ras. É analisado através do método de PCR (reação em cadeia da polimerase)<sup>14</sup>.

### **p53**

O gene supressor de tumor p53, localizado no cromossomo 17, codifica uma fosfoproteína denominada proteína p53, que desempenha um importante papel no controle do ciclo celular e previne o aparecimento de câncer. A proteína p53 tem o papel de interromper a divisão celular em células que sofreram alterações no seu DNA, dando tempo para a sua reparação. A perda da função desse gene pode estar relacionada tanto à iniciação quanto à progressão tumoral. Cita-se o fato de que mutações na proteína p53 são encontradas em cerca de 50% de todos os cânceres humanos, ou mais de 50 tipos de tumores para demonstrar sua importância<sup>14</sup>.

Este pode ser dosado por três métodos: reações de PCR, determinando diretamente a alteração genética; reação imuno-histoquímica, demonstrando na análise histológica a presença da proteína p53 alterada; e dosagem em amostras de sangue periférico, identificando anticorpos contra a proteína alterada p53<sup>17</sup>.

## **NOVOS BIOMARCADORES DO CÂNCER DE OVÁRIO**

Em relação ao câncer de ovário, novos marcadores tumorais têm sido utilizados, tais quais: mesotelina (MES), PAI-1, HE4, nidogen-2 e osteopontina (OPN).

Mesotelina (MES): dosada pelo método de radioimunoensaio, é uma proteína que se manifesta em mesotélio normal e em diversos tipos de câncer, como: mesotelioma, câncer de ovário e de pâncreas e leucemia mieloide aguda. Além disso, sabe-se que a mesotelina interage com a proteína MUC 16 a qual é super expressa em câncer de ovário<sup>19</sup>.

PAI – 1: inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1) é uma proteína que inibe a conversão do plasminogênio em plasmina. Este é dosado através do método de ELISA<sup>21</sup>.

A proteína PAI-1 é superexpressa em um número de doenças malignas incluindo cancros do ovário e linhas celulares derivadas, câncer de endométrio, câncer de colo uterino, câncer maligno no cérebro e carcinomas da nasofaringe<sup>20,21</sup>.

O PAI-1, ainda não é indicado para uso em diagnóstico de câncer. Os estudos indicam que futuramente este marcador poderá ser utilizado para identificação de progressão e agressividade tumoral. Assim, ele pode se tornar bom indicador prognóstico de câncer e possível candidato para terapias direcionadas<sup>20,21</sup>.

HE4: o HE4 tem sido descrito e expresso em vários tecidos normais, como: epitélio de tecidos respiratórios e reprodutivos e no tecido de ovário neoplásico<sup>22</sup>.

Em pacientes com câncer de ovário a expressão do HE4 é apresentada em altos níveis.

Através de estudos, observou-se que o HE4 sozinho tem maior sensibilidade para detectar câncer de ovário, especialmente no estágio I da doença. Porém, quando associado ao CA 125 é um preditor mais preciso de malignidade<sup>34,35</sup>.

O HE4 EIA é um ensaio imunoenzimático usado na determinação do HE4 no soro humano.

Este marcador ainda não foi incorporado na prática clínica, porém pesquisadores relatam que futuramente este poderá ser utilizado, em pacientes com câncer invasivo epitelial de ovário, como um teste que indica o monitoramento da resposta ao tratamento no soro<sup>22</sup>.

Este marcador tumoral poderá ser utilizado ainda em mulheres na pré-menopausa e pós-menopausa com apresentação de massa pélvica, como apoio na estimativa de risco para câncer invasivo epitelial de ovário. De acordo com as normas médicas vigentes, os resultados devem ser avaliados em conjunto com outros métodos diagnósticos<sup>22</sup>.

Nidogen-2: trata-se de uma proteína constituinte da membrana basal e segundo estudos, este marcador biológico pode ser um possível candidato a ser um novo marcador tumoral<sup>23</sup>.

Sabe-se que a presença do nidogen-2 está relacionada aos níveis de CA 125 e por isso, segundo pesquisadores, pode-se dizer que o nidogen-2 é um marcador tumoral de câncer de ovário. Entretanto sua utilidade clínica ainda é pouco conhecida, sendo assim necessário estudos maiores<sup>23</sup>.

Em relação à metodologia, este marcador tumoral é observado através de estudos imunológicos com o método de ELISA<sup>23</sup>.

Em relação à pacientes com câncer, estudos mostraram um aumento dos níveis tanto de CA 125 como de nidogen-2 em pacientes com doença de estágios avançados, quando estes foram comparados a pacientes com doença em fase inicial. Portanto, pode-se dizer que o nidogen-2 não consegue suplementar de forma significativa o CA 125 como um marcador tumoral para o câncer de ovário<sup>23</sup>.

Osteopontina (OPN): a proteína osteopontina pode ser vista em altos níveis principalmente nas neoplasias de mama, ovário e próstata. Em relação à metodologia a osteopontina é analisada através de ensaios imunológicos de imunoblot e ELISA<sup>24</sup>.

A superexpressão de osteopontina no sangue é observada em mulheres portadoras de câncer de ovário e também em outros tipos histológicos, como no caso do câncer de colo uterino e no adenocarcinoma de endométrio<sup>24</sup>.

No caso de câncer de ovário, esta proteína possui regulação aumentada, sendo que no câncer invasivo sua expressão é maior. Mesmo sendo menos sensível do que o CA-125, em 90% dos casos seus níveis elevam-se antes do que os níveis de CA-125. Isso indica que a osteopontina poderá futuramente ser usada clinicamente como um complemento do CA-125<sup>8</sup>.

De acordo com as novas pesquisas para detecção de gene da proteína osteopontina no plasma e no tumor, pode-se estar perto da confirmação de um novo e promissor marcador tumoral para a detecção de câncer de ovário. Além disso, a presença notável de OPN em vários tumores está fortemente relacionada ao estágio patológico, sugerindo papel importante na agressividade, progressão e metástase do tumor<sup>24</sup>.

#### OUTROS BIOMARCADORES NO CÂNCER DE OVÁRIO

Prostasina: foi identificada em altos níveis no câncer ovariano. A combinação de prostasina e CA-125 em pacientes que possuem câncer de ovário não mucinosos apresentou 94% de especificidade e 92% de sensibilidade na detecção desta doença<sup>8</sup>.

HER-2/neu: este biomarcador apresentou-se amplificado e superexpresso em doença agressiva, estágios clínicos avançados e piores resultados nas pacientes com câncer ovariano<sup>8</sup>.

Calicreína humana 10: sua superexpressão é um preditor de má evolução em mulheres com câncer de ovário em estágio avançado<sup>26</sup>.

Asparagina sintetase: a expressão da proteína asparagina sintetase medida por imunoensaio é um forte preditor univariado da atividade da L-asparaginase em linhas celulares de câncer ovariano<sup>27</sup>.

Claudina 3 e 4: a análise do *clostridium perfringens* enterotoxina (CPE) juntamente com a alta expressão dos receptores claudina-3 e 4 no câncer de ovário, pode ser considerado um novo desenvolvimento de marcadores tumorais para diagnóstico desta doença<sup>28</sup>.

CSF-1: no carcinoma ovariano, altos índices de CSF-1 é indicio de mal prognóstico<sup>29</sup>.

B7-H4: alguns estudos demonstram que o B7-H4 promove diretamente a transformação maligna da linhagem de células no câncer de ovário. Dessa forma é possível formular estratégias terapêuticas para com o intuito de inibir a progressão do câncer de ovário<sup>30</sup>.

DcR3: anormalidades na apoptose são vistas no câncer de ovário e alguns autores teorizam que a presença do DcR3 é um componente desta desregulação<sup>31</sup>.

BRCA1 e BRCA2: indivíduos que possuem mutação desses genes possuem elevado risco de desenvolver câncer de ovário<sup>8,32</sup>.

PinX1: os achados sugerem que a perda do PinX1 é um marcador molecular do câncer epitelial de ovário. O PinX1 pode ser um novo alvo para a terapia anticâncer baseada na telomerase devido sua capacidade de inibir a sua atividade<sup>33</sup>.

#### CONCLUSÃO

O rastreamento de marcadores tumorais é fundamental para definir: triagem populacional, diagnóstico diferencial em pacientes sintomáticos, estadiamento clínico, estimativa do volume tumoral, indicador prognóstico, estabelecimento do diagnóstico, monitorização da eficiência terapêutica, localização de metástases, tratamento (imunorradiação) e detecção precoce da recorrência.

Os marcadores tumorais são usados como exame complementar, e na maioria dos casos devem ser associados a outros métodos para diagnóstico ou modificação terapêutica.

O marcador tumoral ideal é conceituado como substância produzida pelo tumor ou pelo organismo em resposta a ele, específica para um determinado tipo celular, sensível o bastante para permitir o rastreamento e o diagnóstico de pequenas massas tumorais, potencialmente curáveis. As substâncias disponíveis, atualmente, para o uso como marcadores tumorais, não possuem essas características. Na maioria das vezes, o marcador está presente tanto em tecidos benignos quanto malignos, sem possuir um valor de corte claro que permita a distinção entre os dois processos. Outras vezes, apresentam alteração significativa em sua concentração, apenas quando o processo de malignidade já se encontra em estado avançado, como ocorre no câncer de ovário. Assim, os marcadores tumorais atuais são mais bem utilizados no monitoramento do tratamento, avaliação de prognóstico e detecção de recidivas. No caso dos novos marcadores tumorais estudados na presente revisão o uso clínico é o mesmo, uma vez que a maioria ainda não está incorporada a prática clínica rotineira.

Acredita-se que nenhum marcador biológico sozinho possa fornecer informações consistentes e por isso a tendência hoje é focar-se na

identificação de vários marcadores tumorais que possam ser usados em conjunto.

Atualmente não é realizado o rastreamento de câncer de ovário na população de forma regular. Em contrapartida, os níveis de morbimortalidade desta doença são elevados, o que justifica a busca de novos métodos diagnósticos mais sensíveis e específicos, a fim de reduzir o tempo de detecção e oferecer um melhor prognóstico para a paciente.

Com relação aos MT pesquisados (mesotelina, uPar-1, nidogen-2 e osteopontina), observa-se que os mesmos são promissores como novos marcadores tumorais, porém ainda há necessidade de novos estudos para que eles possam ser úteis na prática clínica.

## REFERÊNCIAS

- Machado LV. Os Ovários: estrutura anatômica e fisiologia; implicações clínicas das hipo e hiperfunções; condutas terapêuticas. *Femina* 2004;32(5):405-13.
- Moore KL, Dalley AF. Pelve e períneo. Anatomia orientada para a clínica. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007. p. 327-437.
- Kurman RJ, Shih LM. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol* 2010;34(3):433-43.
- Miranda D, Castro LPF, Júnior EP, et al. Sistema genital feminino. In: Filho GB. *Bogliolo Patologia*. 7ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p. 554-89.
- Luiz BM, Miranda PF, Maia EMC, et al. Estudo epidemiológico de pacientes com tumor de ovário no município de Jundiaí no período de junho de 2001 a junho de 2006. *Rev Bras Cancerol* 2009;55(3):247-53.
- Ristow CM, Yamamoto, Favaro M. Fatores de risco e patogênese das neoplasias malignas epiteliais de ovário: revisão de literatura. *Rev Bras Cancerol* 2006;52(2):185-95.
- Gates MA, Rosner BA, Hecht JL, et al. Risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic subtype. *Am J Epidemiol* 2010;171(1):45-53.
- Molpus KL, Jones HW. Tumores ginecológicos. In: Goldman L, Ausiello D. *Cecil Medicina*. 23ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009. p. 1736-42.
- Reis FJC. Rastreamento e diagnóstico das neoplasias de ovário - papel dos marcadores tumorais. *Rev Bras Ginecol e Obstet* 2005;27(4):222-7.
- Filho ALS, Cândido EB, Noviello MB, et al. Cirurgia não ginecológica em pacientes com câncer de ovário. *Rev Bras Ginecol e Obstet* 2004;26(5):411-16.
- Costa SRP, Lupinacci RA. Os benefícios da ressecção anterior baixa em monobloco para o câncer de ovário avançado: dez anos de experiência em um único centro terciário. *Rev Bras Coloproctol* 2008;28(2):160-9.
- Derchain FM, Franco ED, Sarian LO. Panorama atual e perspectivas em relação ao diagnóstico precoce do câncer de ovário. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2009;31(4):159-63.
- Bhoola S, Hoskins WJ. Diagnosis and management of epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2006;107(6):1399-410.
- Almeida JRC, Pedrosa NL, Leite JB, et al. Marcadores tumorais: revisão de Literatura. *Rev Bras Cancerol* 2007;53(3):305-16.
- Appel M, Mónico H, Ramos JGL, et al. Rastreamento e diagnóstico do câncer de ovário. *Revista da AMRIGS* 2009;53(3):313-8.
- Fernandes LRA, Lipp UG, Baracat FF. Índice de risco de malignidade para tumores do ovário incorporando idade, ultra-sonografia e o CA-125. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2003;25(5):345-51.
- Fernandes LC, Matos D. Marcadores tumorais no câncer de colorretal. *Rev Col Bras Cir* 2002;29(2):106-11.
- Souza JV. Marcadores mucinosos associados a câncer. *Revista AMRIGS* 2002;46(1,2):70-83.
- Santos CR. Estudos estruturais da mesotelina de *Homo sapiens* (doutorado-tese). Campinas: Universidade Federal de Campinas; 2009.
- Hirashima Y, Kobayashi H, Suzuki M, et al. Transforming growth factor- $\beta$ 1 produced by ovarian cancer cell line HRA stimulates attachment and invasion through an up-regulation of plasminogen activator inhibitor type-1 in human peritoneal mesothelial cells. *J Biol Chem* 2003;278(29):26793-802.
- Chambers SK, Ivins CM, Carcangiu ML. Plasminogen activator inhibitor-1 is an independent poor prognostic factor for survival in advanced stage epithelial ovarian cancer patients. *Int J Cancer* 1998;79(5):449-54.
- Hellstrom I, Goodman G, Pullman J, et al. Overexpression of HER-2 in ovarian carcinomas. *Cancer Res* 2001;61(3):2420-23.
- Kuk C, Gunawardana CG, Soosaipillai A, et al. Nidogen-2: A new serum biomarkers for ovarian cancer. *Clin Biochem* 2010;43(4-5):355-61.
- Tilli TM, Gimba ERP. Auto-anticorpos contra osteopontina como potenciais marcadores séricos em neoplasias. *Rev Bras Cancerol* 2006;52(3):263-313.
- Nelson R. Biomarcadores não são suficientemente precisos para intervenção precoce no câncer de ovário. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(1-3):26-38.
- Batra J, Tan OL, O'Mara T, et al. Kallikrein-related peptidase 10 (KLK10) expression and single nucleotide polymorphisms in ovarian cancer survival. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20(4):529-36.
- Lorenzi PL, Llamas J, Gonsior M, et al. Asparagine synthetase is a predictive biomarker of L-asparaginase activity in ovarian cancer cell lines. *Mol Cancer Ther* 2008;7(10):3123-8.
- Cocco E, Casagrande F, Bellone S, et al. Clostridium perfringens enterotoxin carboxy-terminal fragment is a novel tumor-homing peptide for human ovarian cancer. *BCM Cancer* 2010;10:349-59.
- Chambers SK, Kacinski BM, Ivins CM, et al. Overexpression of epithelial macrophage colony-stimulating factor (CSF-1) and CSF-1 receptor: a poor prognostic factor in epithelial ovarian cancer, contrasted with a protective effect of stromal CSF-1. *Clin Cancer Res* 1997;3(6):999-1007.
- Cheng L, Jiang J, Gao R, et al. B7-H4 expression promotes tumorigenesis in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(9):1481-6.
- Connor JP, Felder M. Ascites from epithelial ovarian cancer contain high levels of functional decoy receptor 3 (DcR3) and is associated with platinum resistance. *Gynecol Oncol* 2008;111(2):330-5.
- Metcalfe KA, Lynch HT, Ghadirian P, et al. The risk of ovarian cancer after breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carrier. *Gynecol Oncol* 2005;96(1):222-6.
- Cai MY, Zhang B, He WP. Decreased expression of PinX1 protein is correlated with tumor development and is a new independent poor prognostic factor in ovarian carcinoma. *Cancer Sci* 2010;101(6):1543-9.
- Moore RG, Brown AK, Miller BM, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecologic Oncology* 2008;110(2):196-201.
- Shah CA, Lowe KA, Paley P, et al. Influence of Ovarian Cancer Risk Status on the Diagnostic Performance of the Serum Biomarkers Mesothelin, HE4, and CA125. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(5):1365-72.
- Yang Feng Y, Xiao X, Zhu Z, et al. A novel human monoclonal antibody that binds with high affinity to mesothelin-expressing cells and kills them by antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity. *Mol Cancer Ther* 2009;8(5):1113-8.

# Síndrome hemofagocítica. Relato de caso\*

## *Hemaphagocytic syndrome. Case report*

Ivo Ronchi Júnior<sup>1</sup>, Joelma Pietrovicz<sup>2</sup>, Vanessa Baldissera Nocera<sup>2</sup>, Cecília Neves de Vasconcelos<sup>2</sup>, Marcelo Morikuni Fouani<sup>3</sup>, Gabriel Lima Lopes<sup>3</sup>, Lucas Eduardo Pedri<sup>3</sup>

\*Recebido do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC). Curitiba, PR.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Síndrome hemofagocítica (SHF) reativa ou secundária, também chamada de linfohistiocitose hemofagocítica ou síndrome de ativação de macrófagos, compreende um grupo heterogêneo de doenças com características clínico-patológicas semelhantes à sepse, caracterizadas por uma ativação sistêmica de macrófagos benignos que fagocitam células hematopoiéticas e se manifestam clinicamente com febre, hepatoesplenomegalia, citopenias e hiperferritinemia. É uma complicação rara de muitas condições comuns incluindo neoplasias ou infecções, frequentemente resultando em falência de múltiplos órgãos. O objetivo deste estudo foi discutir um caso desta síndrome, revisando seus aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, clínicos e terapêuticos.

**RELATO DO CASO:** Paciente do sexo masculino, 50 anos, internado para investigação de quadro de febre de origem obscura, sendo diagnosticada síndrome hemofagocítica e que apesar do tratamento instituído, teve evolução fatal.

**CONCLUSÃO:** A SHF reativa é uma condição pouco comum, nas quais as principais associações que devem ser lembradas e pesquisadas são os vírus e neoplasias hematológicas malignas. Está relacionada com uma alteração do sistema imunológico, envolvendo uma ativação de linfócitos e macrófagos. A evolução da doença em geral é extremamente ruim, com alta mortalidade. Assim, torna-se fundamental um diagnóstico precoce para que se possa realizar uma pronta instituição do tratamento, o qual

deve ser baseado na causa subjacente ou em tratamento empírico, quando esta não é evidenciada.

**Descritores:** Ferritina, Infecção, Linfoma não-Hodgkin, Malignidade, Quimioterapia, Síndrome hemofagocítica.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Reactive or secondary hemophagocytic syndrome (HS), also referred to as hemophagocytic lymphohistiocytosis or macrophage activation syndrome, comprises a heterogeneous group of disorders featuring sepsis-like characteristics, characterized by a systemic activation of well-differentiated macrophages phagocytosing hematopoietic cells and manifest clinically with fever, hepatosplenomegaly, cytopenias and hyperferritinemia. This is a rare complication of several common conditions including neoplasms or infections, frequently resulting in multiple organ failure. The objective of this study was to discuss a case of this syndrome, reviewing its epidemiological, physiopathological, clinical and therapeutic aspects.

**CASE REPORT:** Male patient, 50 year old, that presented fever of obscure origin, and received diagnostic of hemophagocytic syndrome and that in spite of treatment, had fatal evolution.

**CONCLUSION:** The HS reactive is a rare condition, in which the main associations that should be remembered and researched are viruses and hematological malignancies. It is related to an alteration of the immune system, involving an activation of lymphocytes and macrophages. The evolution of the disease in general is extremely bad, with a high mortality. Thus, it becomes essential to a quick diagnosis so that you can perform a prompt institution of treatment, which must be based on the underlying cause or empirical treatment, when this is not apparent.

**Keywords:** Chemotherapy, Ferritin, Hemophagocytic syndrome, Infection, Malignancy, non-Hodgkin lymphoma.

### INTRODUÇÃO

A síndrome hemofagocítica (SHF) é uma doença que tem como característica principal a proliferação não maligna de histiócitos, que possuem intensa atividade hemofagocítica. Este transtorno está relacionado com um defeito na citotoxicidade celular e também com o gene da perforina, uma proteína envolvida na ativação de macrófagos. Sua incidência não é muito conhecida, pois a maioria dos casos são subdiagnosticados<sup>1</sup>.

O primeiro termo utilizado na literatura para SHF foi linfohistiocitose hemofagocítica (LH) descrita pela primeira vez por

1. Médico Chefe do Serviço de Hematologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC). Chefe da Disciplina de Hematologia da Faculdade Evangélica do Paraná (FEPAR); Professor Adjunto da Disciplina de Hematologia. Curitiba, PR, Brasil

2. Médica do Serviço de Hematologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC). Professora Auxiliar da Disciplina de Hematologia da FEPAR. Curitiba, PR, Brasil

3. Graduando de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná (FEPAR). Curitiba, PR, Brasil

Apresentado em 10 de agosto de 2010

Aceito para publicação em 21 de junho de 2011

Endereço para correspondência:

Dra. Vanessa B. Nocera

Rua Gastão Câmara, 242 – Bigorrrilho

80730-300 Curitiba, PR.

Fone: (41)3024-7070

E-mail: marcelo@fouani.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

Farquhar e Claireaux em 1952, como uma reticulose medular hereditária. Em 1979, descreveu-se essa síndrome associada à infecção viral por Risdall e col.<sup>2</sup>, e posteriormente Hadchouel e col.<sup>3</sup>, em 1985, descrevia um paciente com a mesma síndrome associada à doença reumática.

O objetivo deste estudo foi discutir um caso desta síndrome, revisando seus aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, clínicos e terapêuticos.

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 50 anos, foi internado para investigação de quadro de febre de origem obscura. Há 15 dias apresentava febre diária (38 a 40° C), associada a calafrios, vários episódios ao dia, e fadiga de progressão rápida. Negava outros sinais ou sintomas, e não tinha comorbidades prévias. Ao exame físico apresentava-se em bom estado geral, febril, hipocorado, eupneico. À palpação de abdômen apresentava espaço de Traube maciço, com baço palpável a 3 cm do rebordo costal esquerdo. O restante do exame físico era normal. O hemograma inicial revelou pancitopenia (hemoglobina = 8,6; leucócitos = 1400 – Ne = 84%; plaquetas = 31000) e os exames de função renal e hepática eram normais.

Após essa avaliação inicial, foi iniciado tratamento empírico com antibiótico de amplo espectro (cefepime) e profilaxia com antifúngico e antiviral (cetoconazol e aciclovir, respectivamente). Biópsia e aspirado de medula óssea mostraram presença de inúmeros macrófagos fagocitando elementos de todas as linhagens celulares, com medula óssea hipocelular (Figuras 1 e 2).

Os seguintes exames foram realizados para complementar a investigação diagnóstica: radiografia de tórax, tomografia axial computadorizada (TAC) de crânio, tórax e pelve, sorologias para vírus da imunodeficiência humana (HIV), citomegalovírus

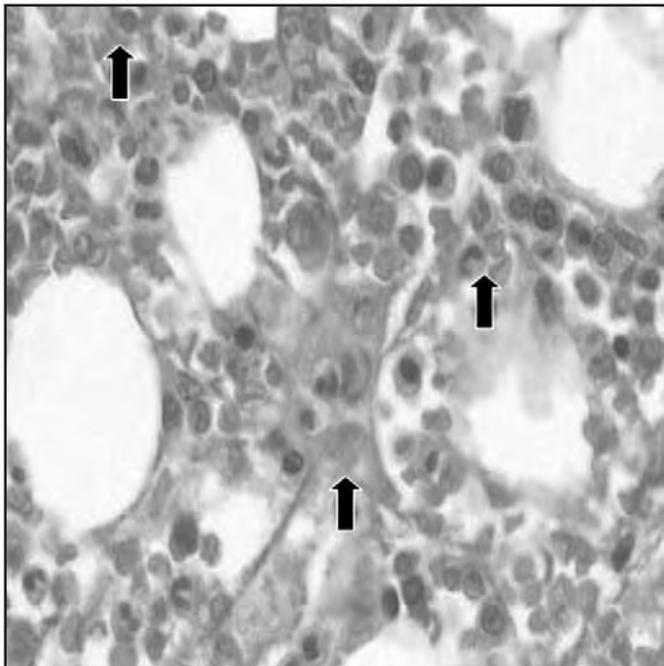


Figura 1 – Biópsia de medula óssea mostrando macrófagos fagocitando células hematopoiéticas (HE 400x).

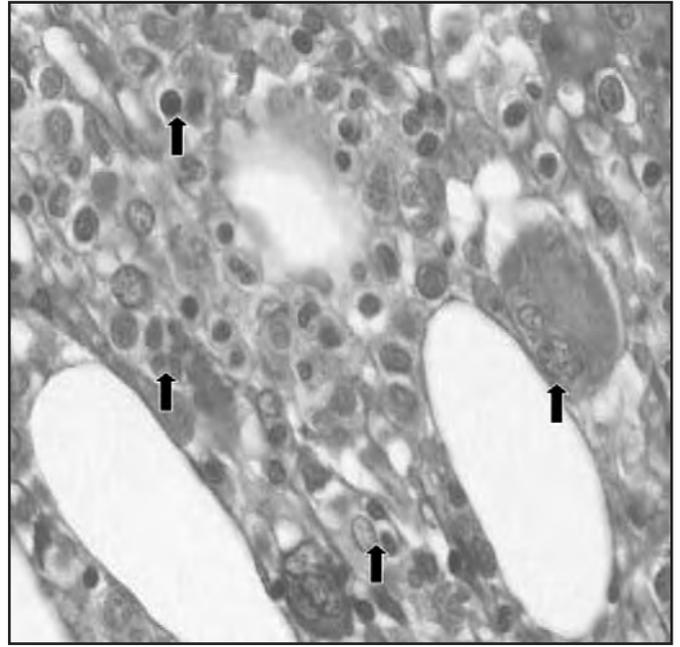


Figura 2 – Macrófagos ativados fagocitando precusores hematopoiéticos em biópsia de medula óssea (HE 400x).

(CMV), hepatites B e C, mononucleose, hemoculturas, coproculturas, parcial de urina com bacterioscopia e uroculturas, cultura de medula óssea, cultura de escarro, PPD, dosagem de ácido fólico e vitamina B12, antígeno prostático específico (PSA), beta-HCG, alfa-fetoproteína e ecocardiograma, todos normais. Ecografia e TAC de abdômen mostraram esplenomegalia (16 cm, homogênea) e aumento da ecogenicidade hepática, sugestiva de esteatose hepática. As provas de atividade inflamatória estavam elevadas (PCR = 24 mg/dL – normal até 6 mg/dL; ferritina > 1500 ng/mL – normal até 293 ng/mL; VHS = 46). Endoscopia digestiva alta mostrou apenas gastrite erosiva.

O paciente evoluiu durante a internação com febre persistente, piora do estado geral, insuficiência renal e hepática. Como nenhum foco de infecção foi definido, permaneceu com esquemas de cobertura antibiótica de amplo espectro, terapia antifúngica e antiviral em dose terapêutica. O paciente necessitou de hemodiálise e de suporte transfusional.

Como tratamento empírico para neoplasia primária oculta (uma das possíveis causas da febre persistente e da hemofagocitose), também foi instituída quimioterapia sistêmica. Em nenhum momento do tratamento foi observado algum grau de resposta do paciente, sendo que o mesmo evoluiu para falência renal, hepática, medular e respiratória, indo a óbito em aproximadamente 30 dias após o início do quadro.

## DISCUSSÃO

Entre as formas de SHF estão as primárias ou genéticas e secundárias ou adquiridas<sup>4</sup>. A linfohistiocitose eritrofagocítica familiar representa a forma primária, afetando principalmente crianças, sobretudo menores de dois anos (80%), podendo chegar a 65% dos casos observados em menores de 6 meses<sup>5</sup>; a incidência estimada é de 1,2/1.000.000, sem predileção por sexo<sup>6</sup>. Exige história familiar

positiva ou consanguinidade e possui uma alteração autossômica recessiva, com frequente envolvimento de mutações no gene da perforina - PRF<sub>1</sub> (40%), ocorrendo redução de sua expressão<sup>7</sup>.

A perforina é uma proteína expressa em linfócitos, macrófagos e outros precursores de medula óssea, e está envolvida em processos citolíticos, ativação persistente de linfócitos, com aumento de citocinas e consequentemente ativação de macrófagos. A perforina forma poros na membrana celular, levando a lise osmótica de células alvo. Recentemente, a LHF tem sido correlacionada à função anormal das células *natural killer*, com consequente diminuição da atividade citotóxica e do controle da proliferação de linfócitos e histiócitos, fato observado em aproximadamente um quarto dos casos<sup>8</sup>.

A forma reativa ou secundária é a mais frequentemente observada em adultos, porém raramente relatada<sup>9</sup> (Tabela 1). Também ocorre redução da expressão da perforina, sendo induzida pela doença de base. Embora similares, a SHF reativa em adultos é distinta da forma genética da infância. A incidência relatada da SHF reativa é na faixa etária dos 16 aos 80 anos, com maior prevalência entre 44 e 53 anos de idade, sendo a relação homem: mulher 2,2:1. Apresenta alta taxa de mortalidade, em torno de 20%-42% em SHF associada à infecção e aproximadamente 100% quando não associada à infecção<sup>10</sup>. Embora considerada uma complicação rara de muitas doenças, é subdiagnosticada e provavelmente é mais comum do que previamente descrita.

Tabela 1 - Síndrome hemofagocítica reativa ou secundária: epidemiologia e evolução clínica<sup>9</sup>

Faixa Etária	16 - 80 anos
Homens: Mulheres	2,2: 1
Duração dos sintomas	2-20 semanas
Duração da doença	2-4 meses
Taxa de mortalidade	
• SHAI	20%-42%
• Não SHAI	~100%

SHAI = síndrome hemofagocítica associada com infecção.

As principais causas de SHF reativa incluem condições de imunossupressão, doenças inflamatórias crônicas, malignidades, fármacos (fenitoína, TMP/SMX, anti-inflamatórios não hormonais, metotrexato e sais de ouro), transfusões recentes de hemoderivados e colagenoses (Quadro 1)<sup>4,6,11,12</sup>. Além disso, vários agentes infecciosos têm sido associados, sendo os vírus os mais comuns. Palazzi, McClain e Kaplan<sup>13</sup> documentaram essas infecções em 42% dos casos e Chen e col.<sup>14</sup> encontraram 61%<sup>15</sup>. Os agentes mais comuns são o Epstein-Barr vírus (EBV), citomegalovírus (CMV) (os dois mais comuns), herpes simples e varicela-zoster vírus, herpes vírus tipo 6 e 8, parvovírus B19, adenovírus, vírus das hepatites, micobactérias, bactérias piogênicas e parasitoses<sup>11</sup>. A patogênese ainda não está muito bem compreendida, mas se baseia na redução da expressão da perforina, uma proteína armazenada em grânulos citoplasmáticos que se expressa primordialmente nos linfócitos e também em macrófagos e outros precursores da medula óssea. Sua principal função é a de formar poros na membrana dos leucócitos. Uma vez que se inicia a resposta celular, a perforina induz polimerização e consequente formação de poros. O sinal inicial para a morte celular programada (apoptose)

Quadro 1 – Condições associadas à síndrome hemofagocítica<sup>14</sup>

Vírus (principalmente EBV e CMV)
Bactérias, principalmente atípicas (micobactérias) e tuberculose
Parasitas, em particular leishmaniose visceral
Fungos
Anti-inflamatórios não hormonais, incluindo a aspirina
Anticonvulsivantes (fenitoína, lamotrigina)
Metotrexato
Sais de ouro
Sulfasalazina
Nutrição parenteral
SIDA
Transplante
• Quimioterapia
• Imunossupressores
• Doença de Still – ARJ (artrite reumatoide juvenil)
• Neoplasias hematológicas: linfoma não-Hodgkin (principalmente células T e NK)

EBV = Epstein-Barr vírus, CMV = citomegalovírus, SIDA = síndrome da imunodeficiência adquirida.

está dado pelas enzimas, as quais penetram nas células através dos poros dependentes de perforina. A função das células apresentadoras de antígenos necessita a intervenção da perforina. Se ela é deficiente, essas células não podem se eliminar de maneira efetiva, o qual provoca estimulação constante das células T<sub>H</sub>4, com subsequente ativação e proliferação anormal de macrófagos, levando a superprodução de citocinas, tais como GM-CSF, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IFN- $\gamma$ <sup>11</sup>. Em linfomas de células T ou NK um modelo foi proposto por Lay e col.<sup>16</sup> onde a infecção pelo EBV levaria a uma transformação dos linfócitos e à ativação de macrófagos<sup>17</sup>.

A maioria dos pacientes com SHF tem anormalidades imunológicas congênitas, iatrogênicas ou adquiridas. As características clínicas e laboratoriais dessa síndrome atestam a natureza sistêmica do processo de doença com a infiltração de múltiplos órgãos, especialmente os do sistema retículo-endotelial, por histiócitos de aparência benigna que demonstram um grau substancial de hemofagocitose<sup>10</sup>.

A principal alteração imunológica descrita nestes pacientes tem sido a redução global da função citotóxica, com redução do número e da função das células NK. A atividade citotóxica de células CD8+ também está deficiente. A SHF reativa desenvolve-se em fases iniciais da doença de base e pode ocasionalmente ser a manifestação presente, mas a ocorrência tardia como 14 anos após o diagnóstico da doença de base já foi relatada. Na maioria dos pacientes, a doença primária é clinicamente ativa no início da SHF, mas a síndrome pode também desenvolver-se durante fases quiescentes. Manifesta-se clinicamente por febre persistente com picos > 38,5°C, anorexia, fadiga, perda de peso, pancitopenia, hepatoesplenomegalia, insuficiência hepática e, em vários casos, coagulação intravascular disseminada (CIVD)<sup>11</sup> (Tabela 2). Algumas teorias foram propostas para explicar o mecanismo pelo qual a LHH desencadearia as anormalidades no processo de coagulação. Alguns autores defendem a teoria da coagulopatia de consumo originada através do componente vasculítico da doença. Outros defendem a tese de disfunção hepática secundária à infiltração por macrófagos do parênquima,

levando à menor produção de fatores dependentes de vitamina K e de fibrinogênio. Mais recentemente, estudos demonstraram a importância do TNF- $\alpha$  na patogênese da CIVD originada por sepse, o que reforça o papel dos macrófagos no processo de gênese da coagulopatia<sup>8</sup>.

Tabela 2 – Síndrome hemofagocítica reativa: manifestações clínicas<sup>9</sup>

Manifestações	Incidências (%)
Febre	80-100
Esplenomegalia	35-90
Linfadenopatia	36-60
Hepatomegalia	39-56
Calafrios / sudorese	25-39
Fraqueza / fadiga	13-39
Anorexia	23-35
Sintomas do trato gastrointestinal	25-38
Mal estar	9-35
Erupção cutânea	10-20
Perda de peso	13-27
Sintomas respiratórios	13-27

Pode ocorrer uma apresentação com sinais de infecção de via aérea superior ou infecção do trato gastrointestinal e febre alta, sendo que a febre frequentemente melhora espontaneamente e volta após dias ou semanas. Pode haver também melhora transitória nas citopenias, especialmente da trombocitopenia, com medidas inespecíficas (antibióticos e transfusão sanguínea). Organomegalia, anemia ou outras alterações geralmente persistem. Tudo isso gera dificuldade no diagnóstico. Insuficiência hepática fulminante com coagulopatia ou sintomas neurológicos (irritabilidade, letargia, ataxia, alterações de pares cranianos, hemiplegia, confusão mental, cefaleia e convulsões)<sup>18</sup> podem iniciar o quadro e também atrasar o diagnóstico<sup>4</sup>. Linfadenopatia e manifestações cutâneas, como eritema maculopapular e púrpura, também se observam, mas com menor frequência<sup>1</sup>.

As manifestações laboratoriais mais comumente encontradas são pancitopenia ou citopenias isoladas, aumento da concentração de triglicérides (59%-100%), ferritina (90%), transaminases, bilirrubinas (74%) e diminuição de fibrinogênio (19%-85%), da velocidade de hemossedimentação e hiponatremia (Tabela 3). Níveis altos de DHL podem sugerir anemia hemolítica, mas como os reticulócitos estão normais ou muito pouco aumentados o quadro é compatível com eritropoiese ineficaz. Uma hiperferritinemia pronunciada (> 10.000  $\mu\text{g/L}$ ) é um achado característico e provavelmente patognomônico, podendo refletir a atividade da doença. Na medula óssea, fígado, baço ou linfonodos encontra-se um grau variável de elevação de macrófagos bem diferenciados e ativamente fagocitando células hematopoiéticas. Necrose focal também pode estar presente no fígado, baço e linfonodos<sup>11</sup>. Pesquisa para EBV, CMV, herpes vírus, adenovírus e varicela zoster são importantes (prefere-se PCR à sorologia). Em todos os pacientes um aspirado de medula óssea deve ser analisado, entretanto este exame é muito pouco sensível. Na maioria dos casos, hemofagocitose não é observada no aspirado inicial e somente o aumento de monócitos e monohistiócitos podem estar presentes<sup>4</sup>.

Tabela 3 – Síndrome hemofagocítica reativa: manifestações laboratoriais<sup>9</sup>

Manifestações	Incidências (%)
Pancitopenia	63-90
Anemia	73-100
Leucopenia	73-90
Trombocitopenia	75-100
Neutropenia	43-65
Linfopenia	47-96
Coagulopatia	52-93
Função hepática anormal	87-100
Azotemia	33-48
Concentrações anormais de IgG sérica	33-88
Anticorpos antinucleares	0-50
Coombs direto positivo	0-28

Os aspectos histopatológicos são característicos, geralmente patognomônicos – macrófagos bem diferenciados com atividade fagocítica sobre os elementos hematopoiéticos<sup>5</sup>. Mielofibrose pode estar presente. As características da SHF são mais proeminentes no baço e punção aspirativa do baço é recomendada nos casos em que a citologia de MO é inconclusiva. Punção lombar é indicada, e mais da metade dos pacientes terão aumento da celularidade (pleocitose), através de monócitos e linfócitos e/ou proteína no líquido, mesmo na ausência de sintomas. Na suspeita de doença genética deve-se fazer uma citometria de fluxo para verificar a expressão da perforina<sup>4</sup>. Marcadores da linhagem monócitos-macrófago CD163 e CD 25 também são definidos<sup>19</sup>.

Quando um paciente se apresenta com pancitopenia, insuficiência hepática e aumento de histiócitos hemofagocíticos na medula óssea é importante diferenciar um processo reacional de neoplásico. SHF algumas vezes pode parecer ser reativa, mas quimioterapia antineoplásica frequentemente se torna necessária no tratamento devido à rápida progressão, curso fulminante e fatal, sendo muitas vezes difícil distinguir a SHF reacional somente pelo quadro clínico, laboratorial e morfologia dos histiócitos<sup>20</sup>. Outras doenças associadas à SHF além de infecções são lúpus eritematoso sistêmico (LES), carcinomas disseminados e neoplasias hematológicas, principalmente linfoma não-Hodgkin. A associação de linfoma T periférico de células NK e SHF é bem estabelecida. Linfoma difuso de células B também tem sido relatado, especialmente na Ásia e ocasionalmente nos países ocidentais, sendo a maioria deles negativos para EBV<sup>10</sup>. Existe somente um relato de infecção por EBV em células B neoplásicas associado à SHF. Os sintomas B são predominantes na clínica da doença, enquanto os linfonodos podem não ser proeminentes na maioria dos casos<sup>17</sup>.

A SHF associada à malignidade ocorre principalmente com linfoma não-Hodgkin, especialmente os de origem de células-T e NK e são caracterizados por um péssimo prognóstico. As manifestações da SHF podem ser mascaradas e/ou modificadas pelo processo maligno ou pelas medidas terapêuticas, frequentemente atrasando o diagnóstico. Em alguns casos a SHF é a primeira apresentação de um linfoma não-Hodgkin<sup>19,21</sup>.

Em estudo relatando 11 pacientes com SHF na biópsia inicial de medula óssea, foram demonstrados alguns casos em que a SHF se apresentou até aproximadamente 5 anos antes do diagnóstico de linfoma não-Hodgkin. Destes, sete apresentaram linfoma difuso

de células B, três com linfoma de células T e um com leucemia de células NK. SHF e linfoma podem estar associados na apresentação inicial, mas a SHF pode preceder o linfoma ou ocorrer durante a remissão, recidiva ou transformação<sup>20</sup>. Reiner e Spivak<sup>22</sup> relataram 23 casos de SHF reacional, com 18 casos associados à infecção, sendo CMV e principalmente EBV os mais observados. Outras doenças associadas foram LES, outros linfomas malignos, leucemia, síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) e transplante renal. Em um único estudo foi relatado SHF associada ao vírus para influenza tipo III ou à malária<sup>20</sup>.

A associação de leucemia agressiva de células NK e SHF também é descrita, e segue um curso altamente agressivo resultando em morte precoce. A resposta à quimioterapia é pobre e o potencial de cura com transplante de medula óssea é controverso<sup>21</sup>.

O linfoma intravascular é um subtipo extremamente raro e agressivo de linfoma difuso de grandes células B, caracterizado pela proliferação extranodal de células linfóides malignas exclusivamente no interior do lúmen de pequenas artérias, veias e capilares. Ocorrem oclusões microvasculares multifocais e trombose difusa de vários órgãos. Casos de linfoma intravascular associados à SHF são raros, porém mais comumente relatados em países orientais, particularmente no Japão (variante asiática do linfoma intravascular associado à SHF). O prognóstico é ruim devido à frequente disseminação extravascular das células tumorais e à resistência intrínseca aos fármacos citotóxicos convencionais, com uma sobrevida média de 6-9 meses. Devido à dificuldade diagnóstica, este geralmente é confirmado na autópsia<sup>23</sup>.

O tratamento sempre deve ser individualizado e dirigido ao processo da doença subjacente. Depois que todos os exames diagnósticos apropriados forem obtidos, incluindo culturas e biópsias, todos os pacientes devem iniciar terapia precoce com antibióticos de amplo espectro, antifúngicos e antivirais. Se o paciente piorar, e na ausência de uma infecção subjacente identificável, uma experiência com poliquimioterapia empírica deve ser considerada<sup>11</sup>.

Em estudo com 10 casos de pacientes com hemofagocitose, 3 dos 4 pacientes tratados responderam e alcançaram remissão completa, enquanto todos os outros pacientes não tratados foram a óbito. Isso reforça a ideia de que a instituição de quimioterapia precoce, mesmo em pacientes críticos, algumas vezes com dose inicial atenuada, pode ser a única chance de sobrevivência do paciente.

Pontos críticos de um tratamento com sucesso são: diagnóstico precoce, particularmente nos pacientes de alto risco para SHF, incluindo um *screening* apropriado, tratamento da causa subjacente, evitar/remover fármacos potencialmente desencadeantes da SHF e medidas de suporte apropriadas<sup>19</sup>.

Os riscos relacionados à neutropenia, trombocitopenia e coagulação intravascular disseminada (CIVD) devem ser considerados. Além disso, uma depleção importante de fibrinogênio pode ocorrer mesmo na ausência de CIVD. Devido ao risco de piora clínica, a administração de G-CSF não é recomendada como medida de suporte<sup>19</sup>.

Os corticoides são fundamentais no tratamento<sup>19</sup>. São citotóxicos para os linfócitos e inibem a expressão de citocinas. Dexametasona (10 mg/m<sup>2</sup> por 2 semanas, reduzindo à metade da dose a cada 2 semanas até a retirada em 8 semanas) ou metilprednisolona<sup>8</sup> são os mais usados porque atravessam a barreira hematoencefálica<sup>4</sup>.

Embora alguns autores sugiram diminuição da imunossupressão em SHF associada à infecção, justifica-se a realização de pelo menos um curso de corticoterapia<sup>19</sup>.

Em razão dos mecanismos imunológicos estarem intimamente ligados com a patogenia da doença, o uso de Imunoglobulina é indicado pelo menos teoricamente em muitos casos de SHF. A administração de Imunoglobulina isolada ou em combinação com outras modalidades de tratamento tem sido descrita em mais de 100 relatos de casos e principalmente em alguns estudos. A eficácia é variável, considerando-se a heterogeneidade da SHF, as diferentes formulações usadas, as variabilidades dos lotes, os diferentes horários e o tempo de administração. Entretanto, relatos de efeitos negativos no curso da doença são raros. Emmenegger e col. descreveram uma taxa de resposta global de 59% numa população mista com SHF associada à infecção, malignidade e LES. A dose administrada foi de 1,6 g/kg por 3 dias. Os pacientes com SHF associada à infecção mostraram melhores resultados (taxa de resposta de 78% versus 39% do restante de pacientes). Entretanto, a Imunoglobulina parece ser extremamente inefetiva em SHF associada a linfoma. O principal fator preditivo de resposta foi a administração precoce da Imunoglobulina (até 2 dias do pico de ferritina sérica)<sup>19</sup>.

Ciclosporina A (objetivando níveis séricos de 200 ug/L) afeta a ativação de linfócitos T, a função dos macrófagos e células dendríticas<sup>4,19</sup>. Sendo assim, é uma ótima escolha já que na patogênese da SHF estão implicadas várias alterações celulares, com subsequente hipercitocinemia. Quando administrada em associação com etoposide (150 mg/m<sup>2</sup>, 2 vezes por semana por 2 semanas e, após isso, 1 vez por semana até a 8ª semana), a ciclosporina diminui o tempo de neutropenia<sup>7</sup>. Pacientes com doenças linfoproliferativas e SHF associada a linfoma não-Hodgkin se beneficiam do uso da Ciclosporina. Sua utilização tem se mostrado eficaz em pacientes com SHF grave ou resistente a corticoterapia. Efeitos colaterais em sistema nervoso central e fígado podem mimetizar as manifestações da SHF<sup>19</sup>.

Outra estratégia de tratamento é o início precoce de quimioterapia incluindo etoposide. Imashuk e col.<sup>24</sup> demonstraram num estudo de SHF associada à EBV que a administração precoce de etoposide com imunoterapia resultou numa alta taxa de resposta (atua bloqueando o DNA do EBV e a síntese de EBNA). O uso de etoposide foi estabelecido como terapia de primeira linha no contexto do protocolo HLH-94 (estudo internacional sobre o tratamento da linfocitose hemofagocítica) e SHF associada à infecção por EBV. Seu uso em adultos com SHF não relacionada ao EBV é mais raro e também considerado terapia de segunda linha para casos refratários<sup>19</sup>. A relutância em se usar etoposide resulta do risco, embora pequeno, de malignidade secundária. Seu uso em baixas doses por períodos prolongados poderia ser uma alternativa efetiva e segura<sup>19</sup>. Embora a globulina antitímocito possa ser equivalente ao etoposide em situações de doença refratária, o seu custo e potenciais efeitos colaterais (reações alérgicas, imunossupressão severa) limitam o seu uso<sup>19</sup>.

Outra forma de terapia descrita são os anticorpos-monoclonais (como o infliximabe, anti-TNF- $\alpha$ ). Aeberli e col.<sup>25</sup> descreveram o benefício da administração de infliximabe/etanercept em adultos com SHF associada à doença de Still<sup>19</sup>. Acredita-se que pode haver aumento da suscetibilidade a infecções com o uso

de anti-TNF- $\alpha$ . Tal terapia ainda necessita de maiores esclarecimentos. Atualmente só pode ser indicada quando infecções são totalmente excluídas.

O transplante alogênico de medula óssea é a única opção curativa em formas hereditárias de SHF. Entretanto, é raramente indicado em adultos, tendo a sua melhor resposta em SHF associada à neoplasia hematológica como causa subjacente. Além disso, a SHF pode piorar se o transplante for realizado durante a fase ativa ou refratária da doença<sup>19</sup>.

Se envolvimento do SNC recorrente, metotrexato por via subaracnoidea e corticóide são benéficos<sup>4</sup>.

Esplenectomia terapêutica é raramente indicada, embora tenham sido publicados relatos recentes com bons resultados, particularmente em casos associados ao HIV. Outro benefício talvez seja em pacientes com SHF associada a linfoma com massa esplênica, onde a secreção de citocinas inflamatórias por células malignas é supostamente o principal mecanismo patogênico<sup>19</sup>.

SHF associada ao HIV tem mostrado bons resultados somente com a introdução do esquema HAART (highly active anti-retroviral therapy), porém uma abordagem mais agressiva é necessária na maioria dos casos<sup>19</sup>.

Outra opção de tratamento é o uso da fludarabina, que causa imunossupressão grave, com particular prejuízo das células T e NK. Finalmente, uma terapia dirigida às células B com o anticorpo anti-CD20 (rituximabe) pode ser uma medida promissora em pacientes com SHF associada ao EBV<sup>19</sup>.

A evolução da SHF em geral é extremamente ruim. Em estudo em que foram analisados 8 casos, 5 pacientes (62,5%) morreram durante a fase aguda da doença. Dos outros 3 pacientes, dois alcançaram remissão da doença após o tratamento instituído e um paciente faleceu numa fase mais tardia da doença, durante o curso de quimioterapia. A curva de sobrevida de Kaplan-Meier mostrou uma taxa de mortalidade precoce extremamente alta com uma sobrevida média de 24 dias. Uma sobrevida mais longa (acima de 28 meses) ocorreu em 37,5% dos pacientes. Estes resultados sombrios são achados universais<sup>17</sup>.

O prognóstico difere entre os relatos. Risdall e col.<sup>2</sup> observaram recuperação em 13 dos 19 casos estudados. Os 13 pacientes estavam em uso de imunossupressor após transplante renal, e a redução destes fármacos teve um papel fundamental no manuseio dos seus casos. Por outro lado, houve muitos outros casos relatados onde os pacientes não eram imunocomprometidos e muitos deles evoluíram para óbito. Marcadores de pior prognóstico incluem idade maior que 30 anos, pancitopenia acentuada, ausência de linfadenopatia, aumento da fosfatase alcalina,  $\beta$ -2 microglobulina e bilirrubina total, presença de CIVD e hiperferritinemia<sup>19,20</sup>. Níveis muito altos de ferritina sérica são particularmente característicos e úteis para diagnóstico, prognóstico e monitoramento da atividade da doença e efeito do tratamento<sup>9</sup>.

Na grande maioria dos casos, o tratamento necessita início precoce e empírico, baseado em forte suspeita clínica e em achados de medula óssea sugestivos de hemofagocitose, com infiltrado anormal de células linfoides, mesmo estando sujeito a sobretratar alguns pacientes em que a causa é apenas viral<sup>26</sup>. Uma tentativa de evitar o tratamento desnecessário com quimioterápicos é uma ampla investigação de infecções virais em todos os casos suspeitos e histologia para detectar a presença de linfoma, tão logo quanto

o estado clínico do paciente permita. A decisão de iniciar tratamento quimioterápico deve ser individualizada e depende do julgamento global baseado na avaliação clínica, laboratorial e patológica, tão bem quanto à urgência da situação<sup>26</sup>.

## CONCLUSÃO

A síndrome hemofagocítica reacional é uma condição pouco comum, associada a várias doenças. As principais associações que devem ser lembradas e pesquisadas são os vírus, sendo o Epstein-Barr o mais comum, e neoplasias hematológicas malignas, com destaque para o linfoma não-Hodgkin.

É mais encontrada em homens de meia-idade, a etiologia é muito pouco conhecida, porém o que está bem estabelecido é que está relacionada com uma alteração do sistema imunológico, envolvendo uma ativação de linfócitos e macrófagos. Deve sempre ser considerada em pacientes com febre de origem obscura, que apresentem pancitopenia associado à deterioração de outros órgãos. A biópsia de medula óssea, bem como a análise da função hepática, triglicerídeos e ferritina devem fazer parte da avaliação inicial. A presença de números aumentados de histiócitos e células fagocíticas devem precipitar uma procura de infecção ou malignidade subjacente.

A evolução da doença em geral é extremamente ruim, com um curso rápido, agressivo e alta morbimortalidade. Sendo assim, torna-se fundamental um diagnóstico rápido para que se possa realizar uma pronta instituição do tratamento, o qual deve ser baseado na causa subjacente. Entretanto, em muitas situações esta causa não é evidenciada, e então um tratamento empírico deve ser iniciado precocemente, incluindo agentes citotóxicos, imunossuppressores, imunoterapia e quimioterapia, além de terapia antiviral, antifúngica e antibacteriana de amplo espectro.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos pelo auxílio prestado pelo Dr. Fabio Daniel Molinari (Patologia).

## REFERÊNCIAS

1. Cuéllar RB, Zerpa MAS. Linfocitocitose hemofagocítica: a propósito de un caso. *Med Int Mex* 2005;21(6):481-5.
2. Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome: A benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer* 1979;44(3):993-1002.
3. Hadchouel M, Prieur AM, Griscelli C. Acute hemorrhagic, hepatic, and neurologic manifestations in juvenile rheumatoid arthritis; possible relationship to drugs or infection. *J Pediatr* 1985;106(4):561-6.
4. Janka G, zur Stadt U. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005;82-8.
5. Kouris E, Giansante E. Síndrome de activación macrofágica. *Med Cutan Iber Lat Am* 2006;34(4):145-54.
6. López LM, Calleja JGP, Cherit GD. Artículo de revisión: fisiopatología del síndrome hemofagocítico (linfocitocitose hemofagocítica). *Med Int Mex* 2005;21(1):75-81.
7. Grom AA. Macrophage activation syndrome and reactive hemophagocytic lymphohistiocytosis: the same entities? *Curr Opin Rheumatol* 2003;15(5):587-90.

8. Rachid A, Magalhães FLGM, Alves MSL, et al. Síndrome da ativação do macrófago em paciente com artrite idiopática juvenil poliarticular. *Rev Bras Reumatol* 2004;4(5):383-9.
9. Soiza RL, Ghosh S, McAlpine JK, et al. Non-fatal haemophagocytic syndrome in an elderly patient. *Age Ageing* 2005;34(5):522-4.
10. Greer JP, Foerster J, Lukens JN, et al. *Wintrobe's clinical hematology* 11<sup>th</sup> ed. 2003. p. 3703-59.
11. Hasselblom S, Linde A, Ridell B. Hodgkin's lymphoma, Epstein-Barr virus reactivation and fatal haemophagocytic syndrome. *J Intern Med* 2004;255(2):289-95.
12. Prado R, Terreri MTRA, Len CA, et al. Síndrome de ativação macrófágica em pacientes com artrite idiopática juvenil. *Rev Bras Reumatol* 2004;44(5):378-82.
13. Palazzi DL, McClain KL, Kaplan SL. Hemophagocytic syndrome in children: an important diagnostic consideration in fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* 2003;36(3):306-12.
14. Chen RL, Su IJ, Lin DT, et al. Epstein-Barr virus (EBV) infects T lymphocytes in childhood EBV-associated hemophagocytic syndrome in Taiwan. *Am J Pathol* 1994;144(6):1219-25.
15. Silva LM, Lins RG, Xidis LJC, et al. Estudo de caso: síndrome hemofagocítica secundária a infecção por citomegalovírus. *Brasília Med* 2007;44(3):215-9.
16. Lay JD, Tsao CJ, Chen JY, et al. Upregulation of tumor necrosis factor-alpha gene by Epstein-Barr virus and activation of macrophages in Epstein-Barr virus-infected T cells in the pathogenesis of hemophagocytic syndrome. *J Clin Invest* 1997;100(8):1969-79.
17. Allory Y, Challine D, Haioun C, et al. Bone marrow involvement in lymphomas with hemophagocytic syndrome at presentation: a clinicopathologic study of 11 patients in a Western institution. *Am J Surg Pathol* 2001;25(7):865-74.
18. Rojas SA, Méndez PP, Restrepo JFS. Síndrome de macrófago activado y lúpus eritematoso sistémico. Presentación de un caso. *Rev Col Reumatol* 2004;11(1):56-60.
19. Emmenegger U, Schaer DJ, Larroche C, et al. Haemophagocytic syndromes in adults: current concepts and challenges ahead. *Swiss Med Wkly* 2005;135(21-22):299-314.
20. Kaito K, Kobayashi M, Katayama T, et al. Prognostic factors of hemophagocytic syndrome in adults: analysis of 34 cases. *Eur J Haematol* 1997;59(4):247-53.
21. Choi YL, Park JH, Kim WS, et al. Aggressive NK-cell leukaemia associated with reactive haemophagocytic syndrome. *Clin Exp Dermatol* 2005;31(1):83-5.
22. Reiner AP, Spivak JL. Hematophagic histiocytosis. A report of 23 patients and a review of the literature. *Medicine* 1988;67(6):369-88.
23. Terrier B, Aouba A, Vasiliu V, et al. Intravascular lymphoma associated with haemophagocytic syndrome: a very rare entity in western countries. *Eur J Haematol* 2005;75(4):341-5.
24. Imashuk S, Hibi S, Ohara T, et al. Effective control of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunotherapy. *Blood* 1999;93(6):1869-74.
25. Aeberli D, Oertle S, Mauron H, et al. Inhibition of the TNF-pathway: use of infliximab and etanercept as remission-inducing agents in cases of therapy-resistant chronic inflammatory disorders. *Swiss Med Wkly* 2002;132(29-30):414-22.
26. Linn YC, Tien SL, Lim LC, et al. Haemophagocytosis in bone marrow aspirate--a review of the clinical course of 10 cases. *Acta Haematol* 1995;94(4):182-91.

# Granulomatose de Wegener. Relato de caso\*

## Wegener's granulomatosis. Case report

Maria Cristina Furian Ferreira<sup>1</sup>, Henrique Pott Junior<sup>2</sup>

\*Recebido da Faculdade de Medicina, Centro Ciências da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Campinas, SP.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A granulomatose de Wegener (GW) é descrita como vasculite sistêmica que acomete vasos de pequeno e médio calibre. Pode ter início insidioso e evolução posterior para síndrome pulmão-rim.

**RELATO DO CASO:** Paciente do sexo masculino, 18 anos, internado com queda do estado geral e dispneia intensa, o qual evoluiu com insuficiência respiratória, instabilidade hemodinâmica e síndrome urêmica aguda. O diagnóstico sindrômico orientou a investigação diagnóstica e, de acordo com os critérios do *American College of Rheumatology* estabeleceu-se o diagnóstico de GW.

**CONCLUSÃO:** Foi instituído tratamento clínico com imunossuppressores e antibióticos, porém, sem melhora dos sintomas, o paciente evoluiu a óbito.

**Descritores:** Autopsia, Diagnóstico, Granulomatose de Wegener.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Wegener's granulomatosis (WG) is described as a systemic vasculitis involving small and medium vessels. It may have insidious onset and subsequent evolution to lung-kidney syndrome.

**CASE REPORT:** A male patient, 18 year old with reduced general condition and severe dyspnea, which progressed to respiratory failure, hemodynamic instability and acute uremic syndrome. The syndromic diagnosis guided the diagnostic investigation, and according to the criteria of the American College of Rheumatology established the diagnosis of WG.

**CONCLUSION:** It was established clinical treatment with immunosuppressive drugs and antibiotics, but without improvement in symptoms, the patient died.

**Keywords:** Autopsy, Diagnosis, Wegener granulomatosis.

### INTRODUÇÃO

A Granulomatose de Wegener (GW) foi descrita em 1937 pelo patologista alemão Friedrich Wegener, em uma série de três casos clínicos que apresentavam em comum temperatura corporal média de 39,5° C, hemoculturas negativas e elevada velocidade de hemossedimentação<sup>1</sup>.

A GW é descrita como uma tríade de lesões, constituídas por granuloma necrosante do trato respiratório, vasculite disseminada de vasos de pequeno e médio calibre e glomerulonefrite. Representa a mais frequente das vasculites sistêmicas, com incidência anual reportada de 10 casos por milhão de habitantes<sup>2</sup>. Clinicamente é subdividida em limitada e sistêmica. Esta se caracteriza pela ocorrência de envolvimento clínico de maior gravidade, incluindo o renal, representativo de pior prognóstico<sup>3</sup>.

A perda da autotolerância imunológica que interrompe um estado previamente irresponsivo a autoantígenos é o conceito fisiopatológico da GW<sup>4</sup>. Todavia, o mecanismo determinante da perda da não reatividade imunológica específica a um antígeno próprio (*self*) e sua contribuição para a etiopatogenia da GW ainda não está bem estabelecida<sup>5</sup>.

Embora o mecanismo envolvido não esteja claro, existem evidências crescentes de que, em alguns casos, infecções por vírus podem ter influência sobre a etiopatogenia<sup>5-7</sup>. Sugere-se que durante a infecção viral, mais comumente de vias aéreas superiores e inferiores, em um indivíduo com predisposição genética, ocorram uma fusão da vesícula exocítica contendo as moléculas de MHC I recém traduzidas no retículo endoplasmático, com uma vesícula citoplasmática contendo peptídeos virais sintetizados com o aparato celular.

Desta forma, quando o MHC I é exposto na superfície celular, apresentando antígenos virais unidos à sua cadeia de aminoácidos, gera-se o primeiro sinal de ativação, que associado ao segundo, desencadeado por moléculas coestimuladoras, deflagra a resposta imunológica, culminando com o ataque à célula<sup>4,8</sup>. Portanto, os micro-organismos atuam, não somente como causa de infecções, mas também como agentes potenciais capazes de modular o sistema imunológico<sup>6</sup>.

O objetivo deste estudo foi discutir a apresentação clínica de um caso de GW com estudo de necropsia.

### RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 18 anos, com queixa de dispneia aos esforços, de início insidioso há cinco dias, com duração variável, evolução descontínua com períodos assintomáticos, sem fenômenos de melhora ou piora e acompanhado de expectorado claro.

1. Docente da Disciplina de Patologia da Faculdade de Medicina do Centro Ciências da Vida da Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Campinas, SP, Brasil.

2. Médico Residente, Departamento de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina. São Paulo, SP, Brasil

Apresentado em 20 de agosto de 2010

Aceito para publicação em 03 de janeiro de 2011

Endereço para correspondência:

Dr. Henrique Pott Júnior

Faculdade de Medicina, Centro Ciências da Vida – PUC

Avenida Onze de Junho, 730/124 - Vila Clementino

04041-002 São Paulo, SP.

E-mail: henriquepott@gmail.com

Negava febre. Referia úlceras nasais, que cicatrizavam espontaneamente, desde a infância. Negava asma, tabagismo, etilismo, mascar capim, uso de medicamentos ou drogas ilícitas e transfusões sanguíneas.

Procurou atendimento médico devido à piora do estado geral e dispneia intensa. Foi internado para investigação diagnóstica e suporte clínico. Ao exame físico geral apresentava-se corado, hidratado, acianótico, afebril (36,5°C), taquicárdico (FC = 120 bpm), e taquidispneico (FR = 40 irpm). Havia assimetria da face, que dificultava a fala, e úlcera em narina esquerda sem sinais de sangramento. À propedêutica física do aparelho respiratório, havia aumento do diâmetro torácico ântero-posterior com cifose, expansão respiratória assimétrica, de amplitude reduzida em hemitórax direito, tiragem intercostal e ausculta pulmonar com murmúrio vesicular presente bilateralmente, sibilos disseminados e estertores subcrepantes difusos, principalmente em hemitórax direito.

Ao hemograma constatou-se leucocitose com neutrofilia. À radiografia de tórax, opacificação heterogênea de contornos imprecisos e algodonosos, em ápices e 2/3 médios pulmonares, sinais de espessamento do interstício peribroncovascular e retificação do arco pulmonar (Figura 1). À tomografia computadorizada de tórax foram observadas opacidades pulmonares nodulares mal definidas, difusas, bilaterais e centrolobulares (Figura 2).

A pesquisa de bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) no escarro resultou negativa em três amostras. O teste tuberculínico (TT), a sorologia para o vírus da imunodeficiência humana (HIV), anticorpos anti-DNA, e alfa-1-antitripsina também resultaram negativos. A titulação do c-ANCA resultou positiva. O exame anatomopatológico da biópsia de mucosa nasal demonstrou processo inflamatório crônico exsudativo com hiperplasia pseudoepiteliomatosa e granuloma de células epitelioides e gigantes multinucleadas. Pesquisa para fungos em mucosa nasal resultou negativa.



Figura 1 – Radiografia de tórax em PA: áreas difusas de consolidação do espaço aéreo, mais visíveis em hemitórax direito; infiltrados com espessamento do interstício peribroncovascular e áreas de opacificações nodulares sugestivas de fibrose.

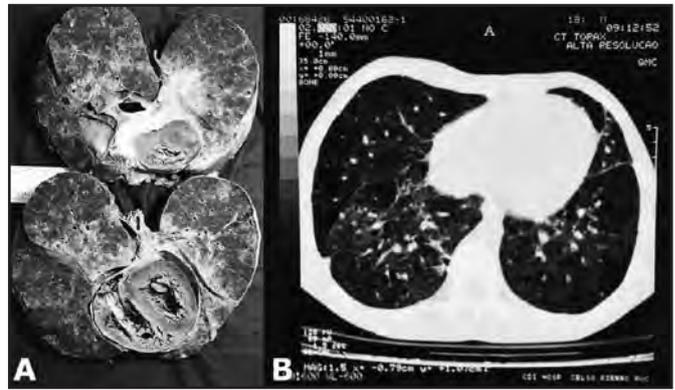


Figura 2 – A: corte tomográfico do pulmão fixado mostrando focos de fibrose difusos bilateralmente, associados a focos inflamatórios difusos pelo no parênquima pulmonar. B: tomografia de tórax: opacidade heterogênea irregular, formada por nódulos confluentes e difusos.

Três dias após a internação, houve acentuada piora da insuficiência respiratória, além de instabilidade hemodinâmica, apesar do início de pulsoterapia com succinato sódico de metilprednisolona (Solu-Medrol®) 1 g/dia por via venosa em 30 minutos por dois dias consecutivos e antibioticoterapia com ceftriaxona (2 g/dia) e azitromicina (500 mg/dia) por via venosa. Foi, então, encaminhado à Unidade de Terapia Intensiva (UTI) para monitorizações respiratória e hemodinâmica. Entretanto, evoluiu com síndrome urêmica aguda e foi submetido a tratamento dialítico. Durante a hemodiálise apresentou dessaturação, hipotensão arterial, bradicardia e parada cardíaca, evoluindo a óbito com insuficiência respiratória e hipercalcemia.

## DISCUSSÃO

Devido à natureza sistêmica e a sobreposição de aspectos clínicos, o diagnóstico diferencial entre a GW e demais vasculites, fundamentado em características clínicas, pode induzir a diagnósticos errôneos. Todavia, a distinção entre as diversas vasculites é muitas vezes crítica, pois os tratamentos diferem de acordo com o diagnóstico específico.

A GW é uma vasculite sistêmica de pequenos e médios vasos, que acomete adultos, sem predomínio de sexo, manifestando-se frequentemente como síndrome pulmão-rim (hemoptise associada a glomerulonefrite)<sup>9-11</sup> Classicamente, mais de 90% dos pacientes apresentam história de doença das vias aéreas superiores ou inferiores, sendo que o acometimento do trato respiratório superior, segundo Wegener<sup>1</sup>, é predominante em quase todos os casos e sua presença frequentemente subestimada. A doença pode desenvolver-se insidiosamente, com manifestações de vias aéreas superiores no início de seu curso, seguida, mais tardiamente, por artralgias ou manifestações renais e de vias aéreas inferiores<sup>12-14</sup>.

Os exames laboratoriais de rotina podem revelar leucocitose, trombocitose, anemia normocítica normocrômica, e elevação de provas inflamatórias de fase aguda. A análise do sedimento urinário geralmente demonstra hematúria microscópica, com ou sem cilindrúria, e graus variados de proteinúria<sup>12-14</sup>.

Na radiografia de tórax são descritos três padrões de acometi-

mento pulmonar: opacificação de contornos imprecisos e algodonosos (alveolite neutrofílica), infiltrados com espessamento do interstício peribroncovascular (vasculite) e opacificações nodulares (fibrose)<sup>9</sup>. No caso descrito foram constatados os três padrões radiológicos, o que fundamenta a insuficiência respiratória apresentada pelo paciente (Figura 1).

O estudo de necropsia revelou intensa substituição do parênquima pulmonar por fibrose, redução do volume pulmonar e focos inflamatórios difusos. Estas alterações histopatológicas são compatíveis com as demonstradas na GW<sup>9</sup>.

Ao exame histopatológico dos pulmões constataram-se focos de necrose, obliteração da arquitetura pulmonar por hemorragia alveolar recente, granulomas e células gigantes esparsas. Nos vasos observou-se processo inflamatório intenso, espessamento da parede, obliteração da luz e necrose fibrinoide. Ao aumento intermediário (x50) demonstraram-se granulomas epitelioides na parede vascular, associados a densa reação inflamatória com mononucleares e raros eosinófilos. (Figura 3).

De acordo com o *American College of Rheumatology* (ACR)<sup>15</sup>, são critérios diagnósticos da granulomatose de Wegener:

- 1- Ocorrência de úlceras orais ou nasais;
  - 2- Radiografia de tórax, com a presença de lesões nodulares, infiltrados fixos ou cavitações pulmonares;
  - 3- Sedimento urinário, com hematúria micro ou macroscópica ou cilindros hemáticos;
  - 4- Biópsia de órgãos acometidos, como, seios da face, mucosa de vias aéreas superiores, rins e pulmões, com a presença de inflamação granulomatosa na parede de uma artéria ou na área perivascular.
- A presença de dois ou mais destes critérios fornece o diagnóstico

de GW com sensibilidade de 88,2% e especificidade de 92,0%<sup>15</sup>. No caso apresentado, o diagnóstico foi estabelecido através de: (1) história de úlceras nasais; (2) radiografia de tórax com alterações sugestivas de GW; (3) biópsia de mucosa nasal, demonstrando inflamação granulomatosa na parede vascular e área perivascular e (4) anticorpo c-ANCA positivo.

Os anticorpos contra antígenos citoplasmáticos de neutrófilos (ANCA) detectados nas vasculites sistêmicas, possivelmente relacionam-se à patogênese, têm colaborado no diagnóstico e tratamento mais precoces<sup>16</sup>.

São detectados por imunofluorescência indireta ou imunoenensaio enzimático, apresentam dois padrões de especificidade predominantes: perinuclear (p-ANCA) e citoplasmático (c-ANCA), dirigidos contra as enzimas mieloperoxidase (MPO) e proteinase 3 (PR3), respectivamente<sup>17</sup>.

A associação entre c-ANCA e GW estabelecida e estudos posteriores, têm norteado a pesquisa destes anticorpos, embora não considerada um critério diagnóstico, de acordo com a ACR<sup>15</sup>, quer no diagnóstico das fases agudas<sup>19</sup>, quer como indicativo de atividade de doença<sup>20</sup>. A detecção de c-ANCA na GW pode atingir sensibilidade entre 28% e 92% e especificidade entre 80% e 100%<sup>17</sup>.

Em estudo prospectivo realizado na Finlândia, o prognóstico não se alterou ao longo de 20 anos. A idade avançada e o nível de creatinina elevado na apresentação foram associados com pior prognóstico, enquanto que o envolvimento primário, do ouvido, nariz e garganta, e o tratamento imediato com ciclofosfamida resultaram em maior sobrevida<sup>20</sup>.

Resultados semelhantes foram obtidos por Holle e col.<sup>13</sup> que constataram nas últimas quatro décadas, redução nas taxas de mortalidades atribuídas à GW, provavelmente devido à melhoria dos procedimentos diagnósticos e terapêuticos. Desta forma, o diagnóstico e tratamento precoces, a redução das taxas de recidiva e menor dose cumulativa de ciclofosfamida resultou em redução do número de óbitos relacionados à GW.

Por conseguinte, o tratamento precoce é fundamental na prevenção das complicações em órgão-alvo desta doença e, muitas vezes na preservação da vida. Remissão temporária tem sido alcançada em mais de 90% dos pacientes tratados com prednisona (1 mg/kg/dia) e ciclofosfamida. Infelizmente, a terapia tradicional de ciclofosfamida oral continuada por 12 meses após o paciente atingir remissão resultou em toxicidade grave, incluindo um risco de 2,4 vezes maior em tumores malignos, um aumento de 33 vezes em câncer de bexiga e 60% de chance de falência ovariana.

Para pacientes com quadro grave, ciclofosfamida e prednisona permanecem como conduta padrão para indução da remissão. Assim sendo, a abordagem atual para a indução da remissão nos casos mais graves é a utilização de ciclofosfamida por 3-6 meses, seguida da mudança para um regime com maior tolerância. A ciclofosfamida é mais bem administrada diariamente por via oral; intermitente em altas doses por via venosa é menos eficaz. Em pacientes com remissão induzida por 3-6 meses de ciclofosfamida e corticosteroides, a azatioprina (até 2 mg/kg/dia por via oral) tem se mostrado tão eficaz quanto a ciclofosfamida para manter remissões da doença (pelo menos até 12-15 meses). Outra opção atual de manutenção da remissão é o metotrexato, 20-25 mg/sem (administrado por via oral ou muscular). Devido ao seu perfil de efeitos colaterais, o metotrexato é visto como um substituto ade-

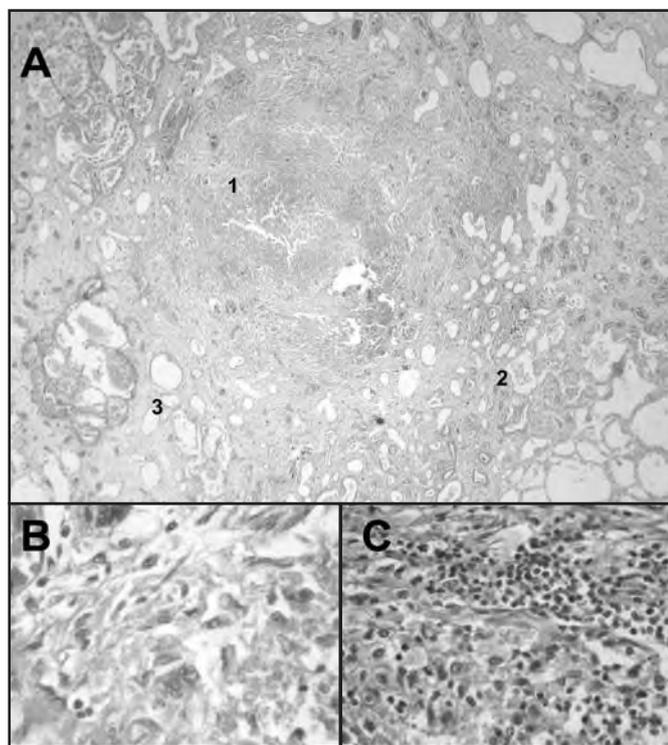


Figura 3 – Microscopia óptica pulmonar: A) vasculite granulomatosa (1), pontos de hemorragia alveolar recente (2) e áreas de fibrose (3) (x10); B) Células gigantes e células epitelióides na parede da vasculite (x90); C) Área com granuloma em vaso de pequeno calibre. (x50)

quando para a ciclofosfamida em pacientes que não têm disfunção renal significativa (de qualquer causa) ou doença potencialmente fatal. O tratamento com inibidores de TNF, particularmente o etanercept, não é eficaz<sup>20</sup>. Vários pequenos estudos não controlados sugerem que o rituximab pode ter eficácia, mas dados em longo prazo ainda não estão disponíveis<sup>23</sup>.

## CONCLUSÃO

A GW é o protótipo das doenças associadas com anticorpos anticitoplasma de neutrófilos. Caracterizada por vasculite de pequenas artérias, arteríolas e capilares, lesões granulomatosas necrotizantes do trato respiratório inferior e superior, glomerulonefrite, e outras manifestações órgão-específicas. Sem tratamento, a doença generalizada é invariavelmente fatal, sendo a sobrevivência menor de um ano após o diagnóstico. Segundo dados recentes, idade avançada, nível de creatinina e menor dose cumulativa de ciclofosfamida demonstraram ser os principais determinantes de morbimortalidade.

## REFERÊNCIAS

1. Wegener F. On generalised septic vessel diseases. By Friedrich Wegener, 1937 (translation). *Thorax* 1987;42(12):918-9.
2. van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985;1:425-9.
3. Homer RJ. Antineutrophil. Cytoplasmic. Antibodies as Markers for Systemic Autoimmune Disease. *Clin Chest Med* 1998;19(4):627-39.
4. Balagué C, Kunkel SL, Godessart N. Understanding autoimmune disease: new targets for drug discovery. *Drug Discov Today* 2009;14(19-20):926-34.
5. Belizna CC, Hamidou MA, Levesque H, et al. Infection and vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(5):475-82.
6. Chervonsky AV. Influence of microbial environment on autoimmunity. *Nat Immunol* 2010;11(1):28-35.
7. Sfriso P, Ghirardello A, Botsios C, et al. Infections and autoimmunity: the multifaceted relationship. *J Leukoc Biol* 2010;87(3):385-95.
8. Getts MT, Miller SD. 99<sup>th</sup> Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: triggering of autoimmune diseases by infections. *Clin Exp Immunol* 2010;160(1):15-21.
9. Ananthakrishnan L, Sharma N, Kanne JP. Wegener's granulomatosis in the chest: high-resolution CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192(3):676-82.
10. Kamali S, Erer B, Artim-Esen B, et al. Predictors of damage and survival in patients with Wegener's granulomatosis: analysis of 50 patients. *J Rheumatol.* 2010;37(2):374-8.
11. Takala JH, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M. Survival of patients with Wegener's granulomatosis diagnosed in Finland in 1981-2000. *Scand J Rheumatol* 2010;39(1):71-6.
12. Takala JH, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M. Survival of patients with Wegener's granulomatosis diagnosed in Finland in 1981-2000. *Scand J Rheumatol* 2010;39(1):71-6.
13. Holle JU, Gross WL, Latza U, et al. Improved outcome in 445 patients with Wegener's granulomatosis in a German vasculitis center over four decades. *Arthritis Rheum* 2011;63(1):257-66.
14. Holle JU, Laudien M, Gross WL. Clinical manifestations and treatment of Wegener's granulomatosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2010 Aug;36(3):507-26.
15. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990;33(8):1101-7.
16. Chen M, Kallenberg CG. New advances in the pathogenesis of ANCA-associated vasculitides. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(1 Suppl 52):S108-14.
17. Flores-Suárez LF. Laboratory investigation in the diagnosis of vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* 2009;11(6):395-401.
18. Seo P, Stone JH. Large-vessel vasculitis. *Arthritis Rheum* 2004;51(1):128-39.
19. Carruthers D, Sherlock J. Evidence-based management of ANCA vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009 Jun;23(3):367-78.
20. Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 2005;352(4):351-61.

# Tumor neuroectodérmico primitivo. Relato de caso\*

## Primitive neuroectodermal tumor. Case report

Nábia Maria Moreira Salomão Simão<sup>1</sup>, Antônio Andrade Simão<sup>2</sup>, Fernanda Alves Barbosa<sup>3</sup>, Gustavo Fernandes Ribas<sup>3</sup>, Renata Magliano Marins<sup>4</sup>, Laís Vandesteem Pereira<sup>4</sup>, Aline Alves Barbosa<sup>5</sup>

\*Recebido do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina de Campos. Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** O tumor neuroectodérmico primitivo (PNET) pertence a um grupo de tumores de pequenas células redondas e, devido a sua semelhança biológica com os sarcomas de Ewing, tem sido incluído nesta família. O objetivo deste estudo foi descrever o quadro clínico, características de imagem e evolução de um caso de processo expansivo em coxa direita, com histologia consistente com sarcoma de Ewing extraesquelético.

**RELATO DO CASO:** Paciente do sexo feminino, 21 anos, branca, apresentava queixa de dificuldade para deambular e dor na perna direita há aproximadamente seis meses. Ao exame físico foi detectada massa sólida na raiz da coxa direita. Exames de imagens identificaram formação expansiva sólida, sendo o estudo histopatológico/imuno-histoquímico compatível com PNET/sarcoma de Ewing extraesquelético. Foi instituído tratamento quimioterápico, que não foi suspenso mesmo após diagnóstico de gestação. A gravidez evoluiu com oligodramnia e óbito fetal. Dois meses após o diagnóstico, a paciente apresentou depressão, piora do estado geral e óbito.

**CONCLUSÃO:** O estudo relatado reflete a agressividade desta doença apesar da possibilidade de multimodalidade terapêutica. A aplicação da genética molecular em estudos recentes correlaciona o rearranjo genético da translocação entre os cromossomas 11 e 22 com o prognóstico.

**Descritores:** Neoplasias de tecidos moles, Sarcoma de Ewing, Tumor neuroectodérmico primitivo.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Primitive neuroectodermal tumor (PNET) belongs to a family of small round cell tumors, and because of their biological similarity has been included in the family of Ewing's sarcomas. The objective of this case was to describe the clinical, imaging characteristics and outcome of a case of an expansive process in the right thigh, with histology consistent with extraskeletal Ewing's sarcoma.

**CASE REPORT:** Female patient, 21 years, white, featured a complaint of difficulty in walking and pain in his right leg for about six months. On examination a solid mass was detected at the root of the right thigh. Imaging techniques identified an expansive solid mass and histopathology was compatible with PNET/extra-skeletal Ewing's sarcoma. Chemotherapy was instituted, which was not suspended even after pregnancy diagnosis. It progressed with oligohydramnios and fetal death. In two months, the patient had depression, poor general condition and death.

**CONCLUSION:** The study reported reflects the aggressiveness of this disease despite multimodality therapy. The application of molecular genetics in recent studies correlating the genetic rearrangement of the translocation between chromosomes 11:22 prognosis.

**Keywords:** Ewing's sarcoma, Primitive neuroectodermal tumor, Tumors of soft tissue.

### INTRODUÇÃO

O tumor neuroectodérmico primitivo (PNET) é encontrado em sua maioria nos pacientes jovens, com idade entre 10 e 20 anos, sendo raro seu desenvolvimento em adultos<sup>1</sup>. Pertence a um grupo de tumores de pequenas células redondas e, devido a sua semelhança biológica com os sarcomas de Ewing esquelético e extraesquelético, tem sido incluído na família dos sarcomas de Ewing (TFE)<sup>2-4</sup>. Aproximadamente 90% dos TFE apresentam a translocação entre os cromossomas 11 e 22, que se acredita ser específica para estas neoplasias, podendo ainda ser útil no diagnóstico, como fator prognóstico e na monitorização da doença residual<sup>5,6</sup>.

O PNET é um agressivo e raro tumor sendo pouco relatado na literatura. Tem rápida progressão clínica com metástases e morte precoces<sup>7,8</sup>.

O objetivo deste estudo foi descrever um caso de processo expansivo na coxa direita, cuja histologia corroborada pela imuno-histoquímica, foi compatível com PNET/sarcoma de Ewing extraesquelético. O quadro clínico, características de imagem e aspectos morfológicos foram analisados, bem como a evolução do caso.

1. Professora de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina de Campos (FMC); Mestre em Anatomia Patológica pela Universidade Federal Fluminense (UFF). Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil

2. Professor de Cirurgia da Faculdade de Medicina de Campos (FMC). Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil

3. Graduando (6º Ano) da Faculdade de Medicina de Campos (FMC). Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil

4. Graduanda (4º Ano) da Faculdade de Medicina de Campos (FMC). Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil

5. Graduanda (3º Ano) da Faculdade de Medicina de Campos (FMC). Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil

Apresentado em 23 de agosto de 2010

Aceito para publicação em 06 de abril de 2011

Endereço para correspondência:

Dra. Nábia Maria Moreira Salomão Simão

Rua Alvarenga Filho, 40

28035-125 Campos dos Goytacazes, RJ.

Fones: (21) 2734-1378 – 9214-0290

E-mail: laboratorio\_prolab@yahoo.com.br - renatamarins@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 21 anos, branca, procurou atendimento apresentando massa sólida na raiz da coxa direita há cerca de seis meses, com dor e dificuldade de deambulação. A ultrassonografia apresentou formação expansiva sólida, hipocogênica, medindo 3,58 cm, localizada no tecido adiposo da coxa direita, em topografia anterior aos vasos femorais, causando discreta compressão (Figura 1).



Figura 1 – Aspecto ultrassonográfico de formação expansiva sólida em coxa direita.

No exame de ressonância nuclear magnética (RNM), apresentava formação expansiva, de contornos lobulados e limites irregulares, apresentando sinal intermediário em T1 e T2 e intensa captação do gadolínio venoso, observada de permeio aos planos músculo-gordurosos desde a raiz da coxa, na face ântero-medial, estendendo-se profunda e inferiormente, estando em íntimo contato com o terço proximal da diáfise femoral, comprometendo ainda, na porção mais distal, os planos musculares na face póstero-lateral da coxa. Tamanho aproximado de 12,0 (L) x 8,9 (AP) x 7,2 (T) cm. Estrutura óssea com morfologia e sinal normais e a cortical femoral sem alterações aparentes (Figuras 2 e 3).

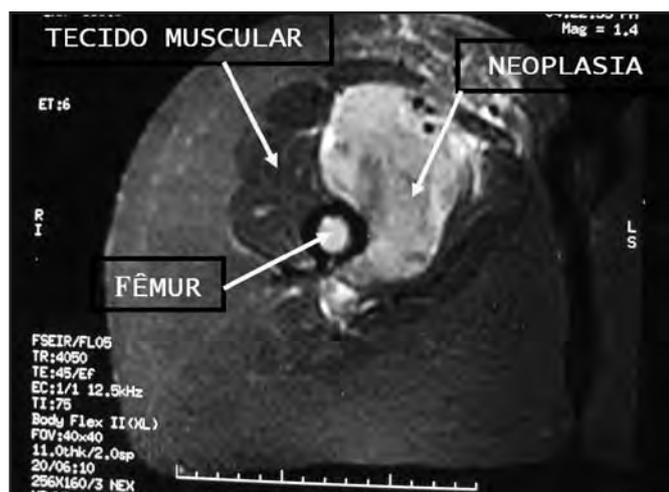


Figura 2 – Ressonância nuclear magnética com massa em coxa direita em plano axial sequência STIR.

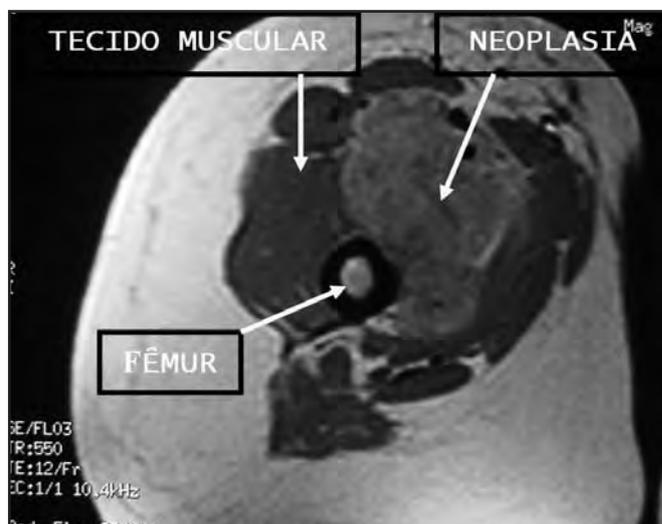


Figura 3 – Ressonância nuclear magnética de massa em coxa direita em plano axial sequência ponderada em T1 pós-contraste venoso.

Laudo histopatológico de biópsia por agulha guiada pela tomografia computadorizada (TC) revelou neoplasia maligna de pequenas células redondas, com extensas áreas de necrose (Figura 4).

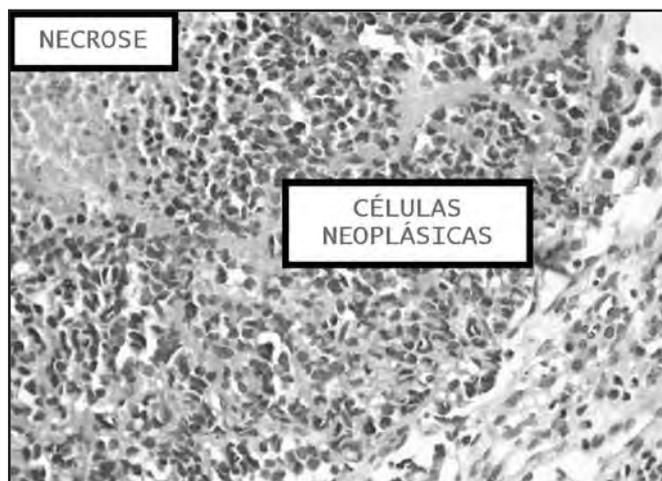


Figura 4 – Células neoplásicas com núcleos arredondados, hiper cromáticos, de nucléolos indistintos, com citoplasma eosinofílico escasso.

A imuno-histoquímica demonstrou células neoplásicas com imunopositividade com os anticorpos antivimentina (difusa e intensa), CD99 (difusa e intensa) e sinaptofisina (focal e fraca); o anticorpo anti antígeno Ki-67/MIB-1 evidencia elevado índice de proliferação celular (maior que 75%). Os exames foram conclusivos para PNET/sarcoma de Ewing extraesquelético.

Estudos complementares não evidenciaram presença de lesões em outros órgãos. Iniciou-se tratamento quimioterápico em cinco sessões que incluíam combinações de vincristina, doxorubicina e ciclofosfamida, alternado com a ifosfamida e o etoposídeo, quando se descobriu gestação, tendo-se optado por manutenção do tratamento. A gestação evoluiu com oligodramnia acentuada e posteriormente óbito fetal (20 semanas). Após nova sessão de quimioterapia, a paciente apresentou depressão e piora do quadro clínico, indo a óbito.

## DISCUSSÃO

O conceito de tumor neuroectodérmico primitivo (PNET) tem sido controverso por mais de uma década. Na classificação recente da Organização Mundial de Saúde (OMS) o PNET é definido como um tumor embrionário composto de células neuroepiteliais indiferenciadas ou pouco diferenciadas as quais tem a capacidade para mostrar diferenciação divergente, incluindo-se as linhagens astrocítica neuronal,ependimária, muscular ou melanocítica<sup>9</sup>. O PNET e o sarcoma de Ewing (SE) são tumores de partes moles constituídos por pequenas células redondas, malignos, intimamente relacionados. Ambos expressam fortemente a glicoproteína p30/32 (CD 99), o qual é codificado pelo gene MIC 2. Em virtude da similaridade dos aspectos imuno-histoquímicos, ultraestruturais e da biologia molecular, o PNET e o SE tem sido recentemente categorizados como tumores da família de Ewing (TFE)<sup>10-12</sup>.

Os TFE incluem o SE esqueléticos, o SE extraesquelético, o PNET e o tumor maligno de pequenas células redondas da região toracopulmonar (tumor de Askin), todos reconhecidos como neoplasias de origem neuroectodérmica. Como o comportamento, prognóstico e o tratamento parecem ser similares em todos os subtipos dos TFE, a subclassificação histopatológica parece não ser clinicamente significante<sup>13</sup>.

A microscopia ótica mostrou um tumor de pequenas células azuis e redondas, negativo para marcadores de linfoma, neuroblastoma e rabiomiossarcoma. Citogeneticamente, 90% a 95% dos TFE exibem uma translocação entre o gene do SE no cromossomo 22 e o gene FLI1 no cromossomo 11 [t (11:22) (q24;q12)] ou o gene ERG no cromossomo 21 [t (21:22) (q22;q12)]<sup>5,6,14</sup>.

O padrão morfológico indiferenciado desse grupo de tumores pode mimetizar inúmeras neoplasias, incluindo linfoma linfoblástico, rabiomiossarcoma, tumor desmoplásico de pequenas células (TDPC) e carcinoma neuroendócrino<sup>15</sup>.

O PNET é o segundo sarcoma de tecidos moles mais frequente nas duas primeiras décadas de vida, sendo mais comum em pacientes da cor branca e sexo masculino<sup>2,16-19</sup>. No caso relatado a paciente era branca e do sexo feminino. É um tumor extremamente agressivo, cuja sobrevida livre de doença em dois a três anos varia de 25% a 60%. Segundo Jasani, Salimi-Tari e Rana<sup>16</sup> há relato de sobrevida livre de doença através de tratamento quimioterápico com ifosfamida e etoposídeo. No entanto, alguns estudos disponíveis na literatura mostram que o óbito é precoce, como no caso apresentado. Cerca de 30% dos pacientes apresenta metástase no momento do diagnóstico. As áreas metastáticas mais frequentes são pulmão, osso e medula óssea. Mesmo nos casos em que não há evidência de doença metastática ao diagnóstico, como no caso, essa neoplasia dever ser sempre considerada como uma doença sistêmica. A maioria dos pacientes que recebe tratamento somente para o local primário apresenta recorrência em área distante, sugerindo a existência de micrometástase não diagnosticadas clinicamente<sup>17,21-23</sup>.

A terapêutica destes pacientes visa à combinação de quimioterapia devido à alta incidência de micrometástase ao diagnóstico e o adequado controle do tumor primário através da cirurgia ou radioterapia<sup>18,22-25</sup>. A paciente realizou cinco dos sete ciclos de quimioterapia neoadjuvante programados e foi a óbito em apenas um ano do diagnóstico.

## CONCLUSÃO

Assim como na literatura, o presente caso reflete a agressividade desta doença apesar da possibilidade da multimodalidade terapêutica. A genética molecular, além do seu papel no diagnóstico, tem sido aplicada em estudos recentes correlacionando o rearranjo genético da translocação entre os cromossomas 11 e 22 com o prognóstico.

## REFERÊNCIAS

- Baldini EH, Demetri GD, Fletcher CD, et al. Adults with Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor: adverse effect of older age and primary extraosseous disease on outcome. *Ann Surg* 1999;230(1):79-86.
- Horowitz M, Malawer M, Woo S, et al. Ewing's sarcoma family of tumors: Ewing's sarcoma of bone and soft tissue and the peripheral primitive neuroectodermal tumors, In: Pizzo PA, Poplack DG, (editors). *Principles and practice of pediatric oncology*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: J.B. Lippincott; 1997. p. 831-63.
- Tsokos M. Peripheral primitive neuroectodermal tumors. Diagnosis, classification, and prognosis. *Perspect Pediatr Pathol* 1992;16:27-98.
- National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: bone cancer, Ewing's sarcoma: version 1.2007. Available at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/bone.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/bone.pdf). Accessed June 29, 2007.
- Denny CT. Ewing's sarcoma—a clinical enigma coming into focus. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998;20(5):421-5.
- West DC, Grier HE, Swallow MM. Detection of circulating tumor cells in patients with Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumor. *J Clin Oncol* 1997;15(2):583-8.
- Badar Q, Ali N, Abbasi N, et al. Case report Ewing's Sarcoma/PNET of kidney in 13 year old girl. *J Pak Med Assoc* 2010;60(4):314-5.
- Saxena R, Sait S, Mhawech-Fauceglia P. Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumour of the kidney: a case report. Diagnosed by immunohistochemistry and molecular analysis. *Ann Diagn Pathol* 2006;10(6):363-6.
- Kleishues P, Louis DN, Scheithauer BW. The WHO classification of tumor of the nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002;61(3):215-25.
- Zucman J, Melot T, Desmaze C. Combinatorial generation of variable fusion proteins in the Ewing family of tumours. *EMBO J* 1993;12(12):4481-7.
- Ambros IM, Ambros PE, Strehl S. MIC2 is a specific marker for Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors. Evidence for a common histogenesis of Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors from MIC2 expression and specific chromosome aberration. *Cancer* 1991;67(7):1886-93.
- Schmidt D, Herrmann C, Jurgens H. Malignant peripheral neuroectodermal tumor and its necessary distinction from Ewing's sarcoma: a report from the Kiel Pediatric Tumor Registry. *Cancer* 1991;68(10):2251-9.
- Carvajal R, Meyers P. Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal family of tumours. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005;19(3):501-25.
- Price P, Sikora K, Illidge T. Soft tissue sarcomas, In: Delaney TF, Rosenberg AE, Harmon DC, (editors). *Treatment of cancer*. 5<sup>th</sup> ed. UK: Hodder Arnold Publication; 2008. p. 926-7.
- Antelo JS, García CR, Martínez CM, et al. Sarcoma de Ewing pulmonar/tumor neuroectodérmico primitivo (PNET): aportación de un caso y revisión de la bibliografía. *Arch Bronconeumol*

- 2010;46(1):44-6.
16. Jasani M, Salimi-Tari P, Rana F. Complete remission of metastatic Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor with standard chemotherapy. *Commun Oncol* 2007;4:567-568.
  17. Gururangan S, Marina NM, Luo X, et al. Treatment of children with peripheral primitive neuroectodermal tumor or extraosseous Ewing's tumor with Ewing's- directed therapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998;20(1):55-61.
  18. Grier HE. The Ewing family of tumors: Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumors. *Pediatric Oncol* 1997;44(4):991-1001.
  19. Aparicio J, Munárriz B, Pastor M. Long-term follow-up and prognostic factors in Ewing's sarcoma. *Oncology* 1998;55(1):20-6.
  20. Marley EF, Liapis H, Humphrey PA. Primitive neuroectodermal tumor of the kidney-- another enigma: a pathologic, immunohistochemical, and molecular diagnostic study. *Am J Surg Pathol* 1997;21(3):354-9.
  21. Kushner BH, Meyers PA, Gerald WL. Very-high dose short-term chemotherapy for poor-risk peripheral primitive neuroectodermal tumors, including Ewing's sarcoma, in children and young adults. *J Clin Oncol* 1995;13(11):2796-2804.
  22. Fagnou C, Michon J, Peter M. Presence of tumor cells in bone marrow but not in blood is associated with adverse prognosis in patients with Ewing's tumor. *J Clin Oncol* 1998;16(5):1707-11.
  23. Picci P, Bohling T, Bacci G, et al. Chemotherapy-induced tumor necrosis as a prognostic factor in localized Ewing's sarcoma of the extremities. *J Clin Oncol* 1997;15(4):1553-9.
  24. Nikesh MD, Peymon Salimi-Tari MBBS, Fauzia MD. Complete remission of metastatic Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor with standard chemotherapy. *Commun Oncol* 2007;4(9):567-8.
  25. Hamed Reihani-Kermani MD, Batool Amizadeh MD. Primary intraspinal primitive neuroectodermal tumors: report of a case. *Arch Iranian Med* 2002;5(4):262-6.