ISSN 1679-1010
versão impressa

ISSN 2525-2933
versão online

SBCM
SOCIEDADE BRASILEIRA DE CLÍNICA MÉDICA
1989

Revista da Sociedade Brasileira de

CLÍNICA MÉDICA

Rev Soc Bras Clin Med. • v. 19, nº. 2 • abril/junho 2021

EDITORIAL

Discernimento e realidade são necessários

ARTIGOS ORIGINAIS

Cenário epidemiológico da hanseníase e diferenças por sexo

Avaliação do conhecimento sobre cuidados paliativos entre acadêmicos de medicina

Avaliação de pacientes com insuficiência cardíaca admitidos em hospital secundário

Adesão ao tratamento e qualidade de vida em população diabética admitida em serviço público

Desempenho dos escores APACHE II e SOFA em pacientes com injúria renal aguda em uma unidade de terapia intensiva

RELATOS DE CASOS

Síndrome DRESS por paracetamol

Enterite mesentérica como complicação rara do lúpus eritematoso sistêmico

ARTIGOS DE REVISÃO

Uso clínico do rituximabe em doenças autoimunes

Estratégias terapêuticas e atualizações no tratamento de vitiligo

Colangite aguda: da tríade de Charcot aos critérios de Tóquio

CARTA AO EDITOR

Polypharmacy and cognition disorders in aged

www.sbcm.org.br

ISSN 1679-1010
versão impressa

ISSN 2525-2933
versão online

Revista da Sociedade Brasileira de

CLÍNICA MÉDICA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Clínica Médica

Fundada em 1989

Periodicidade: trimestral

v. 19, nº. 2, p. 73-146 • abril/junho 2021

TRIÊNIO 2020-2023

Presidente
Antonio Carlos Lopes

Vice Presidente
Cesar Alfredo Pusch Kubiak

Secretário
Abrão José Cury Junior

Tesoureiro
Fernando Sabia Tallo

DIRETORES

Diretor Assuntos Internacionais
Renato Delascio Lopes

Diretor Educação Médica à Distância
Frederico Molina Cohrs

Diretor Marketing e Publicidade
Edmar Batista dos Santos

EDITOR

Antonio Carlos Lopes
Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

COEDITORES

Eros Antonio de Almeida
Universidade Estadual de Campinas. Campinas, SP, Brasil.

Renato Delascio Lopes
Duke University. Durham, USA.

CONSELHO EDITORIAL

Adalberto S. Rubin
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Ademar Lopes
A. C. Camargo Câncer Center. São Paulo, SP, Brasil.

Antonio Carlos Palandri Chagas
Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

Antonio Carlos Pires Carvalho
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Antônio Carlos Pereira Barreto
Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

Antônio Carlos Ximenes
Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás

Carlos Augusto Abreu Albério
Universidade Federal do Pará, PA, Brasil.

Carlos Cezar Fritscher
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

Eduardo Ferreira Borba Neto
Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

Enio Roberto Pietra Pedroso
Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG, Brasil.

Eponina Maria de Oliveria Lemme
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Flávio de Queiroz Telles Filho
Universidade Federal do Paraná

Francisco Alfredo Bandeira e Farias
Fundação Universidade de Pernambuco. Recife, PE, Brasil.

Gaspar de Jesus Lopes Filho
Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

Helena Bonciani Nader
Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

Hélio Rubens de Oliveira Filho
Universidade Federal do Paraná

Jorge Luiz Gross
Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

José Antonio Marin-Neto
Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

José Eymard Moraes de Medeiros Filho
Universidade Federal da Paraíba

João Manoel Theotonio dos Santos
Instituto Policlin de Ensino e Pesquisa. São José dos Campos, SP, Brasil.

João Nelson Rodrigues Branco
Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

Luiz Carlos Bodanese
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

Marco Antônio Zago
Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

Maria do Carmo Friche Passos
Universidade Federal de Minas Gerais

Mario José Abdalla Saad
Universidade Estadual de Campinas. Campinas, SP, Brasil.

Mauricio M. A. Alchorne
Universidade Nove de Julho. São Paulo, SP, Brasil.

Miguel Roberto Jorge
Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

Miguel Srougi
Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

Nelson Spector
Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Nilzio Antônio da Silva
Universidade Federal de Goiás

Reinaldo Martinelli
Universidade Federal da Bahia. Salvador, BA, Brasil.

Ricardo Brandt de Oliveira
Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

Rubens Belfort Mattos Júnior
Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

Salvador Rassi
Universidade Federal de Goiás. Goiânia, GO, Brasil.

Valdir Golin
Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

Vanessa Santos Cunha
Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, SC, Brasil.

Zied Rasslan
Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

INTERNATIONAL BOARD

Carlos Daniel Tajer
Federación Angentina de Cardiologia. Buenos Aires, Argentina.

Christopher B. Grander
Duke University. Durham, USA.

David Garcia
University of New Mexico. Albuquerque, USA.

E. Marc Jolicoeur
Montreal Heart Institute. Montreal, Canada.

Elaine M. Hylek
Boston University School of Medicine. Boston, USA.

Faustino Torrico
Faculty of Medicine of the Universidad Mayor de San Simon. Cochabamba, Bolivia.

Fausto J. Pinto
Lisbon University Medical School. Portugal.

Karen S. Pieper
Duke University. Durham, USA.

Mark Y. Chan
National University Health Centre. Singapura.

Oscar Noboa
Hospital de Clínicas Facultad de Medicina Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

Pedro Conthe
Universidad Complutense. Madri, Espanha.

Sociedade Brasileira de Clínica Médica
Rua Botucatu, 572 – Conj. 112 – 04023-061 – São Paulo, SP
☎ (11) 5908-8385 – ✉ sbcm@sbcm.org.br
Secretaria: ✉ revistasbcm@sbcm.org.br

Indexada nas Bases de Dados:
LILACS, LATINDEX, QUALIS B5-Medicina I

Impressão e Acabamento: Unifenas
Produção Editorial: Rudolf Serviços Gráficos

As citações da Revista Brasileira de Clínica Médica devem ser abreviadas para Rev Soc Bras Clin Med
A Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica não assume qualquer responsabilidade pelas opiniões emitidas nos artigos

© 2021 Sociedade Brasileira de Clínica Médica

ESCOPO E POLÍTICA

A **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica** (ISSN 1679-1010), publicação trimestral oficial da Sociedade Brasileira de Clínica Médica, tem como objetivo divulgar artigos científicos que contribuam para o conhecimento médico e atualização dos profissionais relacionados à saúde.

TIPOS DE MANUSCRITOS

São aceitos manuscritos originais, em português, inglês ou espanhol, podendo ser aceitos manuscrito já publicados, com autorização explícita do periódico em que o artigo foi publicado originalmente. Trabalhos de outra natureza poderão ser aceitos para publicação dependendo da avaliação do Conselho Editorial.

Editoriais

Os editoriais são elaborados pelo editor ou a seu convite (limites: mil palavras, título, duas figuras ou tabelas, e até dez referências).

Artigos Originais

Artigos originais apresentam experimentos completos, com resultados nunca publicados (limites: 3.000 palavras, título, resumo estruturado, sete figuras ou tabelas, e até 30 referências). A avaliação dos manuscritos enviados seguirá as prioridades de informação nova e relevante, comprovada em estudo com metodologia adequada. Não serão aceitos manuscritos com conclusões especulativas, não comprovadas pelos resultados ou baseadas em estudo com metodologia inadequada.

Relatos de Casos

Relatos de casos ou séries de casos serão considerados para publicação se descreverem achados com raridade e originalidade, ou quando o relato apresentar respostas clínicas ou cirúrgicas que auxiliem na elucidação de doenças (limites: 3.000 palavras, título, resumo não estruturado, quatro figuras ou tabelas, e até dez referências).

Artigos de Revisão

Manuscritos de revisão são aceitos por convite do editor ou de demanda espontânea (limites: 4.000 palavras, título, resumo não estruturado, oito figuras ou tabelas, e até 40 referências).

Correlação Anatomoclínica

Constituído pela apresentação de um caso clínico e pela discussão de aspectos de interesse relacionados aos conteúdos clínico, laboratorial e anatomopatológico (limites: 4.000 palavras, título, resumo não estruturado, quatro figuras ou tabelas, e até dez referências).

Cartas ao Editor

As cartas ao editor serão consideradas para publicação se incluírem comentários pertinentes de manuscritos publicados anteriormente na Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica ou, excepcionalmente, resultados de estudos originais com conteúdo insuficiente para serem enviados como Artigo Original. Elas devem introduzir nova informação ou nova interpretação de informação já existente (limites: 700 palavras, título, duas figuras ou tabelas no total, e até cinco referências).

Resenhas de Livros e Notícias

Corresponde a crítica de livro, ou notícia publicada e impressa, ou em redes de comunicação *on-line* (limite: 1.500 palavras).

Pontos de Vista

É a opinião qualificada de autores a respeito de assuntos polêmicos e de interesse, ou novas ideias para a área da saúde (limites: 200 palavras, título e sem obrigatoriedade de conter resumo e descritores).

Informes Técnicos

Deverão ser estruturados de acordo com a natureza técnica da informação, devendo conter citações no texto e suas respectivas referências ao final. O limite de palavras é de 5.000 e até 30 referências.

PROCESSO EDITORIAL

Todos os manuscritos serão inicialmente analisados pelo editor-chefe, que pode aceitar ou rejeitar o artigo. Os manuscritos aceitos serão encaminhados para análise e avaliação de dois a quatro revisores. O editor-chefe receberá a análise dos revisores, fará apreciação crítica com base nos pareceres e emitirá o aceite final, a solicitação de correções menores ou ainda poderá fazer a rejeição do manuscrito. Os comentários serão devolvidos aos autores para modificações no texto ou justificativas de sua conservação. Os manuscritos serão encaminhados para publicação somente após aprovações finais dos revisores e editores. A secretaria editorial comunicará inadequações no envio do manuscrito. Após a notificação, o autor correspondente terá o prazo determinado para adequação de seu manuscrito. Ao serem recebidos, os manuscritos estarão sujeitos a correções ou modificações de padronização editorial, sem alteração do conteúdo do estudo. Quando não aceitos, os manuscritos serão devolvidos no formato original, com a justificativa do editor-chefe. A versão final será encaminhada ao autor em PDF para correções tipográficas e devolução no prazo de 5 dias. Se acarretar atraso na devolução da prova gráfica, ao editor-chefe reserva-se o direito de publicá-lo independente da correção final.

Autoria

O crédito de autoria deve ser baseado em contribuições concretas nas seguintes três fases do manuscrito:

I. Concepção e delineamento do estudo, coleta, análise ou interpretação dos dados.
II. Redação ou revisão crítica do manuscrito com relação ao seu conteúdo intelectual.
III. Aprovação final da versão do manuscrito a ser publicada. Demais nomes que não preenchem os requisitos acima devem constar nos agradecimentos, que virão ao final, antes da lista de referências.

A revista adota os Princípios de Autoria do **International Committee of Medical Journal Editors** (ICMJE), disponível em: http://www.icmje.org/ethical_1author.html

É necessário que o autor correspondente preencha e envie o formulário de Cessão de Direitos Autorais disponível no portal de submissão OJS: http://www.sbcm.or.br/ojs3. Este formulário deve ser assinado pelo(s) autor(es) e submetida junto com o artigo no site de submissão da revista (http://www.sbcm.or.br/ojs3). Toda correspondência será enviada ao autor responsável, cujo endereço eletrônico deve ser indicado no manuscrito. O autor correspondente fica responsável pela apreciação final do material, estando os demais autores de acordo com sua publicação. A cessão de direitos autorais vigorará até que o artigo seja aceito para publicação ou rejeitado. Não é permitido o envio simultâneo a outro periódico, nem sua reprodução total ou parcial, ou tradução para publicação em outro idioma, sem autorização dos editores da Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica.

PREPARO DOS MANUSCRITOS

O corpo do texto deve ser digitado em espaço duplo, fonte Arial tamanho 12, com páginas numeradas em algarismos arábicos, iniciando-se cada seção em uma nova página. As seções devem se apresentar na sequência: página de rosto, *abstract* e *keywords,* resumo e descritores, introdução, métodos, resultados, discussão, conclusões, agradecimentos (eventuais), referências, tabelas (opcionais) e figuras (opcionais) com legenda.

Página de Rosto

Deve conter título (claro e conciso; quando necessário, usar subtítulo), em português, inglês ou espanhol, com no máximo de 135 caracteres, incluindo espaços; título curto do artigo para ficar no cabeçalho da página; nome de cada autor usado em publicações; afiliação institucional de cada autor, vinculada a cidade, Estado e país da instituição mencionada; instituição à qual deve ser creditado o trabalho (quando houver, indicar departamento, escola e universidade), vinculada a cidade, Estado e país da instituição mencionada; nome, endereço, telefone e *e-mail* do autor correspondente. Deve ainda apresentar: fonte de auxílio à pesquisa, aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, declaração dos conflitos de interesses de todos os autores, número do registro dos ensaios clínicos em uma base de acesso público, *abstract* e resumo.

Fontes de auxílio à pesquisa

Mencionar se o trabalho recebeu algum auxílio financeiro, bem como sua fonte.

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

Todos os estudos que envolvam coleta de dados primários ou relatos clínico-cirúrgicos, sejam retrospectivos, transversais ou prospectivos, devem indicar, na página de rosto, o número do projeto e nome da instituição que forneceu o parecer do Comitê de Ética em Pesquisa. As pesquisas em seres humanos devem seguir a Declaração de Helsinque (http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html)

Declaração dos conflitos de interesses de todos os autores

A página de rosto deve conter a declaração de conflitos de interesse de todos os autores, mesmo que este seja inexistente. Para mais informações consultar http://www. wame.org/conflict-of-interest-in-peer-reviewed-medical-journals. O formulário para declaração de conflito de interesse está disponível em: http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf

Número do registro dos ensaios clínicos em uma base de acesso público

A Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica respeita as políticas da Organização Mundial da Saúde (OMS) e da ICMJE para registro de estudos clínicos, reconhecendo a importância destas iniciativas para a divulgação internacional de informações sobre pesquisas clínicas com acesso aberto. É dada preferência para publicação manuscritos ou estudos registrados previamente em uma Plataforma de Registros de Estudos Clínicos que atenda aos requisitos propostos pela OMS e pela ICMJE. A lista de plataformas de registros de estudos clínicos se encontra no *site* da *International Clinical Trials Registry Plataform* (ICTRP), que é o http://www.who.int/ictrp/en. No Brasil. existe o Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC), que é uma plataforma de acesso livre para registro de estudos experimentais e não experimentais realizados em seres humanos, em andamento ou finalizados, e que pode ser acessada no *site*: http://ensaiosclinicos.gov.br. O número de registro do estudo deve ser publicado ao final do resumo.

Abstract

Deverá conter no máximo 250 palavras. Para artigos originais, destacar *Objective*, *Methods*, *Results* e *Conclusion*. Para os relatos de casos, o resumo é não estruturado ou livre. Para artigos de revisão, destacar *Objective*, *Contents* e *Conclusion*. Para todos os manuscritos, indicar de três a cinco descritores da *Medical Subject Headings* (MeSH) ou dos Descritores em Ciências da Saúde (respectivamente: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh ou http://decs.bvs.br/).

Resumo

Deverá conter no máximo 250 palavras. Para artigos originais destacar Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusão. Para os relatos de casos, o resumo é não estruturado ou livre. Para artigos de revisão, destacar Objetivo, Conteúdo e Conclusão. Para todos os manuscritos, indicar de três a cinco descritores da *Medical Subject Headings* (MeSH) ou dos Descritores em Ciências da Saúde (respectivamente: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh ou http://decs.bvs.br/).

ESTRUTURA DOS ARTIGOS

Artigos originais

Deve conter as seguintes seções:

Introdução: sucinta, citando apenas referências estritamente pertinentes para mostrar a importância do tema e justificar o trabalho. Ao final da introdução, os objetivos do estudo devem ser claramente descritos.

Métodos: descrever a população estudada, a amostra e os critérios de seleção; definir claramente as variáveis e detalhar a análise estatística; incluir referências padronizadas sobre os métodos estatísticos e informação de eventuais programas de computação. Procedimentos, produtos e equipamentos utilizados devem ser descritos com detalhes suficientes para permitir a reprodução do estudo. É obrigatória a inclusão de declaração de que todos os procedimentos tenham sido aprovados pelo Comitê de Ética em pesquisa da instituição a que se vinculam os autores ou, na falta deste, por um outro Comitê de Ética em pesquisa indicado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do Ministério da Saúde.

Resultados: devem ser apresentados de maneira clara, objetiva e em sequência lógica. As informações contidas em tabelas ou figuras não devem ser repetidas no texto. Não deve conter citação bibliográfica.

Discussão: deve interpretar os resultados e compará-los com os dados já descritos na literatura, enfatizando os aspectos novos e importantes do estudo. Discutir as implicações dos achados e suas limitações, bem como a necessidade de pesquisas adicionais.

Conclusões: devem ser apresentadas no final da discussão, levando em consideração os objetivos do trabalho. Relacionar as conclusões aos objetivos iniciais do estudo e incluir recomendações, quando pertinentes. Não deve conter citação bibliográfica.

Artigos de revisão

Não obedece a um esquema rígido de seções. Sugere-se uma introdução breve, em que os autores explicam qual a importância da revisão para a prática profissional. Não é necessário descrever os métodos de seleção e extração dos dados, passando logo para sua síntese, que, entretanto, deve apresentar todas as informações pertinentes em detalhe. A seção de conclusões deve correlacionar as ideias principais da revisão com as possíveis aplicações clínicas, limitando generalizações aos domínios da revisão.

Artigos de revisão sistemática

Por meio da síntese de resultados de estudos originais, quantitativos ou qualitativos, objetiva responder à pergunta específica e de relevância para a saúde. Descreve com pormenores o processo de busca dos estudos originais, os critérios utilizados para seleção daqueles que foram incluídos na revisão e os procedimentos empregados na síntese dos resultados obtidos pelos estudos revisados, que poderão ou não ter metanálise.

Relatos de caso

Introdução: apresenta, de modo sucinto, o que se sabe a respeito da doença em questão e quais as práticas de abordagem diagnóstica e terapêutica, por meio de uma breve revisão da literatura.

Relato do caso: o caso é apresentado com detalhes suficientes para o leitor compreender toda a evolução e seus fatores condicionantes.

Discussão: apresenta correlações do caso com outros descritos e a importância do relato, bem como as perspectivas de aplicação prática.

REFERÊNCIAS

A Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica adota as normas de Vancouver para referência dos artigos e a apresentação deve estar baseada no formato proposto pelo ICMJE, conforme os exemplos a seguir.

Os títulos de periódicos devem ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela *List of Journal Indexed in Index Medicus*, da *National Library of Medicine* (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/journals).

Exemplos de referências

Artigos de periódicos

Duggirala S, Lee BK. Optimizing cardiac resynchronization therapy for congestive heart failure. Curr Probl Cardiol. 2013; 38(6):215-37.

Artigos com mais de seis autores

Pinto RZ, Maher CG, Ferreira ML, Hancock M, Oliveira VC, McLachlan AJ, et al. Epidural corticosteroid injections in the management of sciatica: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2012;157(12):865-77.

Artigo com grupo como autor

Kim KI, Jung HK, Kim CO, Kim SK, Cho HH, Kim DY, Ha YC, Hwang SH, Won CW, Lim JY, Kim HJ, Kim JG; Korean Association of Internal Medicine, The Korean Geriatrics Society. Evidence-based guidelines for fall prevention in Korea. Korean J Intern Med. 2017;32(1):199-210.

Artigo com suplemento

Adedapo KS, Fadiji IO, Orunmuyi AT, Onimode Y, Osifo BO. Radioactive iodineablation therapy: a viable option in the management of Graves' disease in Nigeria. Afr J Med Sci. 2012;41 Suppl:193-6.

Artigo com errata

Gujral H, Tea C, Sheridan M. Evaluation of nurse's attitudes toward adult patients of size. Surg Obes Relat Dis. 2011; 7(4):536-40. *Erratum in*: Surg Obes Relat Dis. 2012;8(1): 129-30.

Artigos eletrônicos

Harries LW, McCulloch LJ, Holley JE, Rawling TJ, Welters HJ, Kos K. A role for SPARC in the moderation of human insu- lin secretion. PLoS One [Internet]. 2013 [cited 2012 Jul 21];28;8(6):e68253. Available from: http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0068253

Brasil Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2012 [citado 2013 Jan 21]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/ manual_de_recomendacoes_tb.pdf

Livros
Lopes AC, Guimarães HP, Lopes RD. Tratado de Medicina de urgência e emergência pronto-socorro e UTI. São Paulo: Atheneu; 2010.

Livros eletrônicos
Ashley EA, Niebauer J. Cardiology explained [Internet]. London: Remedica; 2004 [cited 2012 Nov 21]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2204/

Capítulos de livros
Lopes RA, Martins HS. Gastroenterologia. In: Martins HS, Cavalcanti EF, Brandão Neto RA, Scalabrini Neto A, Velasco IT, editores. Atualizações em Clínica Médica. 2. ed. Barueri: Manole; 2007. p. 232-4.

Capítulos de livros eletrônicos
Laximnarayan R, Chow J, Shahid-Salles AS. Intervention Breman JG, Measham AR, Alleyne J, Claeson M, Evans DB, et al., editors. Disease control priorities in developing countries [Internet]. 2. ed. Washington, DC: World Bank; 2006 [cited 2013 Jun 21]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11784/

CITAÇÃO DAS REFERÊNCIAS NO TEXTO

As citações devem ser feitas em números sequenciais, sobrescritos, após a pontuação (quando esta estiver próxima da citação), iniciando-se sempre em um:

Todas estas definições estão de acordo com o fluxograma publicado no Registro Brasileiro de Transplantes (RBT).[1]

A lista de espera para realização de um transplante renal no ano de 2011, no Brasil, foi quase seis vezes maior do que o número de transplantes realizados deste órgão no mesmo ano.[2-4]

ABREVIATURAS E SIGLAS

Abreviaturas e siglas devem ser precedidas do nome correspondente completo ao qual se referem, quando citadas pela primeira vez, entre parênteses. Não devem ser usadas abreviaturas e siglas no título, no resumo e nas conclusões.

FIGURAS E TABELAS

É obrigatória a citação das figuras e tabelas no texto. Enumerar figuras e tabelas em algarismos arábicos na ordem em que foram citados no texto. Todas as tabelas e figuras devem conter título e legenda, indicando o local onde a mesma deve constar no texto. Fotografias poderão ser coloridas ou em branco e preto. O mesmo resultado não deve ser expresso por mais de uma ilustração. Sinais gráficos, siglas e testes estatísticos utilizados nas tabelas e gráficos devem ter sua correlação mencionada no rodapé, mesmo que definidas previamente no texto. Fotografias e ilustrações devem ter resolução mínima de 300 DPIs em formato JPEG para o tamanho final da publicação (cerca de 2.500 x 3.300 pixels, para página inteira). A qualidade das imagens é considerada na avaliação do manuscrito. Figuras e tabelas, quando extraídas de outras publicações, devem conter na legenda a fonte original de onde foi extraída.

Uso de recursos digitais

O texto deve estar em Word (formato .doc); gráficos em barras ou linhas deverão ser encaminhadas em Excel (formato xls.), contendo o nome do arquivo conforme o tipo e a numeração da ilustração (exemplo: Tabela 1, Figura 1, Tabela 2). Títulos e legendas das ilustrações, devidamente numeradas, devem estar no arquivo de texto.

A qualidade das figuras é de responsabilidade dos autores.

ENVIO DOS MANUSCRITOS

Deverão ser submetidos no site de submissão da revista (http://www.sbcm.or.br/ojs3). Este manuscrito deve constar a exclusividade para publicação na Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica.

Revista da Sociedade Brasileira de
CLÍNICA MÉDICA
Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Clínica Médica

Periodicidade: trimestral v. 19, nº. 2, p. 73-146 • abril/junho 2021

SUMÁRIO

EDITORIAL

Discernimento e realidade são necessários
Discerniment and reality are required
Antonio Carlos Lopes 73

ARTIGOS ORIGINAIS

Cenário epidemiológico da hanseníase e diferenças por sexo
Epidemiological scenario of leprosy and sex differences
Vitória Santos da Silva, Isaque Oliveira Braga, Maria Augusta Vasconcelos Palácio, Iukary Takenami 74

Avaliação do conhecimento sobre cuidados paliativos entre acadêmicos de medicina
Assessment of knowledge on palliative care among medical students
Maiane Cássia de Castro Vasconcelos, Marcos Vinícios da Conceição, Gabriel Gonçalves Lopes, Lauro Setton, Ricardo Alves Costa, Roberta Machado Pimentel Rebello de Mattos, Déborah Pimentel 82

Avaliação de pacientes com insuficiência cardíaca admitidos em hospital secundário
Evaluation of patients with heart failure admitted to a secondary hospital
Henrique José Alvim do Amaral Calaça, Lucas Antonio Pereira do Nascimento, Carlo Bonasso Filho, Rodrigo dos Santos Moraes, Maria Luiza Galoro Corradi 89

Adesão ao tratamento e qualidade de vida em população diabética admitida em serviço público
Adherence to treatment and quality of life in a diabetic population admitted to a public service facility
Sarah Stoffel Dal Ri, Cláudia Meurer Souza, Betine Pinto Moehlecke Iser 97

Desempenho dos escores APACHE II e SOFA em pacientes com injúria renal aguda em uma unidade de terapia intensiva
Performance of APACHE II and SOFA scores in patients with acute kidney injury in an intensive care unit
Alessandra Faggion Mocellin, Cecília Giordani Marcolan, Nathalia Karolina Rech, Gabriela Quadri Bortoli, Natalia Bassani Schuch, Jeovany Martínez-Mesa 105

RELATOS DE CASOS

Síndrome DRESS por paracetamol
DRESS syndrome due to acetaminophen
Cássio Antônio Bezerra de Oliveira, Rudival Faial Moraes Júnior 110

Enterite mesentérica como complicação rara do lúpus eritematoso sistêmico
Mesenteric enteritis as a rare complication of systemic lupus erythematosus
Mathias Silvestre de Brida, Renan da Silva Meireles, Renata Vernetti Giusti, Umberto Lopes de Oliveira Filho, Mariana Palazzo Carpena 116

ARTIGOS DE REVISÃO

Uso clínico do rituximabe em doenças autoimunes
Clinical use of rituximab for autoimmune diseases
Marcus Villander Barros de Oliveira Sá, Gustavo Henrique de Sá Miranda Cavalcante Filho, Luydson Richardson Silva Vasconcelos, Francisco José Trindade Barretto 120

Estratégias terapêuticas e atualizações no tratamento de vitiligo
Therapeutic strategies and updates for treatment of vitiligo
Cecília Silva de Paula Faria, Lívia Silva de Paula Faria, Lorena Bretas Stelzer Tavares, Lorena Fernandes Melo, Cecília Lopes Nobre, Juliano Leonel Thiesen 128

Colangite aguda: da tríade de Charcot aos critérios de Tóquio
Acute cholangitis: from Charcot's triad to Tokyo guidelines.
Ludmila Rodrigues Oliveira Costa, Olival Cirilo Lucena da Fonseca Neto 139

CARTA AO EDITOR

Polypharmacy and cognition disorders in aged
Polifarmácia e transtornos cognitivos em idosos
Vitorino Modesto dos Santos, Laura Campos Modesto 145

Discernimento e realidade são necessários

Discerniment and reality are required

Antonio Carlos Lopes[1]

Temos vivido uma situação extremamente delicada e alarmante diante do cenário da pandemia da doença pelo coronavírus 2019 (Covid-19). Como se não bastassem as perdas de milhares de vidas, incluindo as de colegas médicos, presenciamos algumas ações errôneas que, infelizmente, têm o intuito mercadológico. Evidentemente, esse tipo de postura denota uma falta de formação e cultura médica, abstendo-se do compromisso real com a população.

Vale ressaltar que a Sociedade Brasileira de Clínica Médica (SBCM) prima pela honestidade, pela valorização do médico e pela proteção da comunidade. Condenamos veementemente o uso das mídias como veículos contra a vacina. Diante dessa postura, mantemo-nos firmes e fortes, para salientar a importância da boa formação do médico clínico, da conduta e ética médica e, sobretudo, do atendimento humanístico ao paciente. Faz-se necessário sempre lembrar que "o importante não é tratar a doença que o homem tem, mas o homem que possui a doença".

Desde a sua fundação, em 1989, a SBCM, que completou 33 anos no último dia 16 de março, vê-se diante de muitas transformações no cenário da saúde. No entanto, ela manteve-se firme em relação às questões que envolvem a qualidade e a valorização do médico clínico em sua essência profissional e humanística.

Um bom médico é norteado por bases científicas e dados epidemiológicos de fontes fidedignas, com reconhecimento notório de entidades que validam os reais cenários globais. Também, fazemos zelo ao médico que procura sempre melhorar sua bagagem teórica e prática para se inspirar em resultados conquistados por seus colegas, vistos nos congressos, nos cursos de reciclagem, em webnários e, principalmente, no dia a dia, tendo como exemplo a beira do leito e a atenção ao enfermo.

Para valorizar e enaltecer essa conduta, o médico clínico é um dos especialistas mais capacitados para acompanhar e deliberar quadros clínicos com êxito, sem a necessidade de explorar campos supérfluos para a cura. Portanto, nossa luta em valorizar o médico clínico será contínua e firme pelos nossos princípios e valores.

Parabéns aos colegas clínicos pelo seu empenho diário e por se manterem firmes em sua especialidade, mesmo diante de tantos desafios! A SBCM faz parte da sua história e sempre estará ao seu lado.

[1] Presidente da Sociedade Brasileira de Clínica Médica, São Paulo, SP, Brasil.
Autor correspondente: Antonio Carlos Lopes. Rua Botucatu, 572, conj. 112 – Vila Clementino. CEP: 04023-061 – São Paulo, SP, Brasil

Cenário epidemiológico da hanseníase e diferenças por sexo

Epidemiological scenario of leprosy and sex differences

Vitória Santos da Silva[1], Isaque Oliveira Braga[1], Maria Augusta Vasconcelos Palácio[1], Iukary Takenami[1]

RESUMO

Objetivo: Descrever o cenário epidemiológico da hanseníase segundo as características clínicas e demográficas entre indivíduos dos sexos feminino e masculino. **Métodos:** Trata-se de um estudo ecológico de série temporal. Avaliaram-se dados de pacientes notificados no Sistema de Informações de Agravos de Notificação (Sinan) durante o período de 2014 a 2017 no município de Paulo Afonso, na Bahia. **Resultados:** Foram notificados 130 casos novos, com taxa de detecção média nas mulheres de 14,7±5,6 por 100 mil habitantes, ou seja, valores bem acima da média estadual e nacional (p=0,011). Além disso, observou-se predominância de casos multibacilares em homens e paucibacilares em mulheres (p>0,0001). A faixa etária mais acometida foi entre 35 e 64 anos (53,1%), independentemente do sexo. **Conclusão:** A hanseníase apresentou-se com grau de endemicidade muito alto e acometendo prioritariamente as mulheres. Portanto, há necessidade urgente de elaboração de políticas públicas mais direcionadas ao enfrentamento da doença no município.

Descritores: Hanseníase; *Mycobacterium leprae*; Sexo; Perfil de saúde; Epidemiologia

ABSTRACT

Objective: To describe the epidemiological scenario of leprosy according to the clinical and demographic characteristic among men and women. **Methods:** This is an ecological time-series study. Data from patients notified in the *Sistema de Informações de Agravos de Notificação* (Sinan) were evaluated from 2014 to 2017 in the municipality of Paulo Afonso, in Bahia. **Results:** A total of 130 new cases were reported, with an average detection rate in women of 14.7±5.6 per 100 thousand inhabitants, that is, values well above the state and national average (p=0.011). In addition, there is a predominance of multibacillary cases in men and paucibacillary cases in women (p>0.0001). The most affected age group was between 35 and 64 years old (53.1%), regardless of sex. **Conclusion:** Leprosy had a very high degree of endemicity affecting primarily women. Therefore, there is an urgent need to develop public policies that are more focused on coping with the disease in the municipality.

Keywords: Leprosy; *Mycobacterium leprae*; Sex; Health profile; Epidemiology

INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença crônica infectocontagiosa causada por *Mycobacterium leprae*, um bacilo intracelular obrigatório, que afeta a pele e os nervos periféricos. Entre 2014 e 2018, 140.578 casos novos de hanseníase foram notificados no Brasil.[1] Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2018, o país contribuiu com cerca de 93% dos casos novos da doença reportados na região das Américas. O Brasil, juntamente da Índia e da Indonésia, é responsável por 79,6% dos casos novos mundiais.[2] A magnitude da hanseníase representa um desafio na área da saúde e deve-se, notadamente,

[1] Universidade Federal do Vale do São Francisco, *Campus* Paulo Afonso, Paulo Afonso, BA, Brasil.
Data de submissão: 28/09/21. **Data de aceite:** 28/09/21.
Autor correspondente: Vitória Santos da Silva. Universidade Federal do Vale do São Francisco, *Campus* Paulo Afonso, Rua da Alvorada, s/n – General Dutra. CEP: 48680-190 – Paulo Afonso, BA, Brasil – Tel.: 55 (87) 99993-9838 – E-mail: vit.santosds@gmail.com
Fontes de auxílio à pesquisa: nenhuma.
Conflitos de interesse: nenhum.
Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa: o presente estudo dispensa a submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos por usar dados secundários de acesso público.
Contribuição dos autores:
Concepção e delineamento do projeto: VSS, IOB, MAVP e IT.
Coleta, análise e interpretação de dados: VSS, IOB e IT.
Redação e revisão crítica do manuscrito: VSS, IOB, MAVP e IT.
Aprovação da versão final do manuscrito a ser publicada: VSS, IOB, MAVP e IT.

à manutenção dos casos no país e aos danos físicos e sociais ocasionados às pessoas com essa condição de saúde.[3,4]

O diagnóstico da doença baseia-se na identificação de lesões ou áreas da pele com alterações de sensibilidade tátil, térmica ou dolorosa. Apesar da ampla manifestação clínica, há uma classificação operacional que consiste na determinação de casos em paucibacilares (PB) e multibacilares (MB) com o objetivo de direcionar a poliquimioterapia (PQT) adequada ao caso. Essa classificação é baseada no número de lesões cutâneas e na baciloscopia do raspado intradérmico, quando disponível para realização na unidade de saúde. Casos com até cinco lesões cutâneas são classificados como PB, e os casos com mais de cinco lesões são considerados como MB. No entanto, a baciloscopia positiva permite classificar o caso como MB, sem considerar o número de lesões cutâneas presentes.[5,6]

Embora essa classificação seja utilizada há pelo menos 40 anos, recentemente o Ministério da Saúde decidiu unificar os protocolos, independentemente do grau de acometimento físico, e fixar em 6 a 12 meses o tempo de tratamento.[7] A decisão do Ministério da Saúde é fomentada por evidências científicas e objetiva reduzir as taxas de transmissão da doença.[8] No entanto, a proposta desperta a preocupação de especialistas da área e da comunidade científica.

Apesar da introdução da PQT e das discussões sobre a unificação dos regimes de tratamento, as taxas de detecção e prevalência ainda são representativas no Brasil, configurando um reflexo dos fatores relacionados ao agente etiológico, às características imunológicas e genéticas do hospedeiro e às condições sociais e econômicas do indivíduo, como desnutrição, pobreza, migração, entre outros.[6] Além disso, as lesões neurais causadas pelo bacilo apresentam grande potencial incapacitante e estigmatizante, o que repercute diretamente na qualidade de vida do indivíduo, tanto no ambiente familiar quanto no social.[6,9]

Outro fator importante e que impacta diretamente no número de casos é a grande extensão territorial brasileira. No Brasil, a distribuição espacial da doença apresenta-se de forma heterogênea, com taxas de detecção mais elevadas em localidades com menor nível socioeconômico. A Região Nordeste apresenta o maior quantitativo de indivíduos acometidos, representando 43,5% de todos os casos do país.[4,10] Estudo realizado por Souza et al.[10] mostrou que o estado da Bahia apresenta altos níveis de endemicidade, taxas de detecção elevada em crianças e significativa proporção de indivíduos acometidos com grau de incapacidade física 2.

Em nível nacional, a taxa de detecção dos casos apresenta-se maior no sexo masculino do que no sexo feminino, em todas as faixas etárias, sobretudo a partir dos 15 anos de idade. Ademais, os indicadores apontam a forma MB da hanseníase como a mais frequente nos homens.[3,11] Entretanto, tem-se observado tendência crescente e mais expressiva da presença de indicadores diretos e indiretos de gravidade em mulheres, a exemplo do aumento da proporção de casos MB e graus de incapacidade física 2.[10] A análise da doença com subsequente caracterização por sexo é importante para indicar diferenças significantes de acesso a programas de saúde pela população e da capacidade de alcance do serviço de saúde.[3]

Assim, conhecer e analisar as diferenças clínicas e epidemiológicas entre os sexos em pacientes que desenvolveram hanseníase são fundamentais, tanto para avaliar a possibilidade de diferenças biológicas e sociais que impactam em sua manifestação, quanto para obter subsídios que permitam a elaboração de políticas públicas mais direcionadas ao enfrentamento da doença.

Dessa forma, objetivou-se descrever o cenário epidemiológico da hanseníase segundo as características clínicas e demográficas entre indivíduos dos sexos feminino e masculino.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo ecológico de série temporal, tendo como unidade de análise o município de Paulo Afonso, na Bahia. O município situa-se ao nordeste do Estado da Bahia, na mesorregião do Vale do São Franciscano da Bahia, distante 470 km da capital do estado (Figura 1). Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE),[12] o último censo realizado em 2010 identificou população de 108.396 habitantes, dos quais 86,1% eram residentes da zona urbana. Para o ano de 2019, a população estimada era de 117.782 habitantes. Esse contingente populacional dispõe dos serviços de saúde oferecidos por 24 Unidades de Saúde da Família (USF) e uma unidade de referência secundária, conhecida como Serviço de Dermatologia e Pneumologia Sanitária (Sederpas).[12,13]

Para a composição da amostra, foram selecionados pacientes diagnosticados com hanseníase e notificados no Sistema de Informações de Agravos de Notificação (Sinan)[14] do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (Datasus) durante o período de 2014 a 2017. Os dados foram coletados durante o mês de setembro de 2019, mediante consulta ao Sinan (https://portalsinan.saude.gov.br/). Não foi utilizado nenhum critério de exclusão. A nível de comparação, os dados referentes aos casos registrados no estado da Bahia e no Brasil foram também coletados.

Figura 1. Localização geográfica do município de Paulo Afonso, na Bahia.

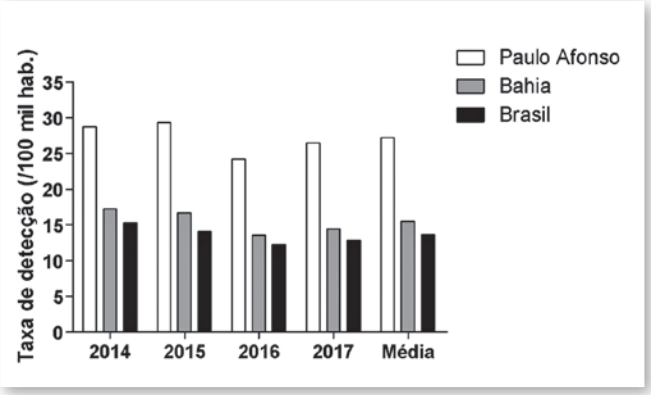


Figura 2. Taxa de detecção de hanseníase (por 100 mil habitantes) em Paulo Afonso, na Bahia e no Brasil, no período de 2014 a 2017.

As variáveis de interesse recuperadas no estudo foram sexo, faixa etária, modo de detecção, número de lesões, forma clínica, nervos afetados, grau de incapacidade e classificação operacional. O estudo foi conduzido sob o resguardo ético da resolução 510/2016, que dispensa a submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) com seres humanos por serem dados secundários e de acesso público.

Dois autores realizaram extração de dados seguindo um protocolo predefinido para coleta. Em seguida, as variáveis de interesse foram transferidas para uma planilha eletrônica Microsoft *Excel* 2000 e, posteriormente, analisadas por meio do *software* GraphPad Prism versão 5 (GraphPad Software, San Diego, Califórnia, Estados Unidos). As variáveis quantitativas foram descritas pela média e pelo desvio-padrão, enquanto as categóricas foram apresentadas como valor absoluto (n) e relativo (%). A análise incluiu o teste do qui-quadrado para os dados categóricos e o teste exato de Fisher, quando necessário. O teste *t Student,* de a análise de variância (Anova) e o teste de Tukey foram utilizados para análise das variáveis contínuas. Valores de $p<0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

RESULTADOS

Taxa de detecção de casos novos de hanseníase

No período de 2014 a 2017, foram notificados 130 casos novos de hanseníase no município de Paulo Afonso, o que equivaleu a uma taxa média de detecção por ano de 27,2 (±2,4) casos por 100 mil habitantes, valores bem acima das médias estadual (15,5±1,8 por 100 mil habitantes) e nacional (13,6±1,4 por 100 mil habitantes; $p<0,0001$; Figura 2). No entanto, a taxa de detecção em Paulo Afonso variou de 24,2 por 100 mil habitantes, no ano de 2016, a 29,4 por 100 mil habitantes, no ano de 2015.

Diferenças por sexo na taxa de detecção de casos novos de hanseníase

Dos 130 casos novos, 70 (53,8%) ocorreram no sexo feminino, com taxa média de detecção de 14,7±5,6 casos por 100 mil habitantes. Esses dados foram estatisticamente significantes e divergiram das médias registradas no sexo feminino na Bahia e no Brasil ($p=0,011$). Por outro lado, nenhuma diferença estatística foi observada nas taxas de detecção no sexo masculino em Paulo Afonso quando comparadas com os valores detectados no estado e no país ($p=0,06$) ou com o sexo feminino na mesma região ($p=0,58$; Tabela 1).

Diferenças por sexo na caracterização clínica dos casos novos de hanseníase

As características clínicas dos casos novos de hanseníase estratificadas por sexo no município de Paulo Afonso podem ser visualizadas na tabela 2. O modo de detecção mais prevalente dos casos notificados em Paulo Afonso foi por encaminhamento (75; 66,7%), independentemente do sexo, seguido da forma de demanda espontânea (15; 25%). Dos 130 casos de hanseníase identificados, 42 (32,3%) apresentaram entre duas e cinco lesões cutâneas, e 31 (23,8%) tinham ≤5 nervos afetados ($p=0,007$). No entanto, no que concernia à avaliação desses indicadores, a variável ignorada foi observada em 71 (54,6%) e 99 (73,2%) casos, respectivamente.

A hanseníase tuberculoide foi a forma clínica predominante na população estudada (60; 46,2%). Em indivíduos do sexo masculino, ocorreu predomínio da forma dimorfa (26; 43,3%), enquanto nas mulheres a maioria dos casos correspondeu à forma tuberculoide (44; 62,9%; $p<0,0001$). A hanseníase indeterminada foi a forma clínica menos registrada entre os dados ana-

lisados (10; 7,7%). Dos 130 casos, 83 (63,8%) não apresentaram incapacidade física. No entanto, observou-se diferença estatisticamente significativa entre homens e mulheres (p=0,0002), especialmente entre os homens (n=15, 25%) acometidos com grau de incapacidade física 2. No que se refere à classificação operacional, a forma MB foi predominante em homens (69,5%), enquanto a PB ocorreu com maior frequência em mulheres (74,3%; p<0,0001).

Tabela 1. Taxa média de detecção de casos novos de hanseníase por 100 mil habitantes segundo sexo e região de 2014 a 2017

Região	Taxa de detecção geral (/100 mil habitantes)			Razão masculino/ feminino
	Masculino	Feminino	Total	
Paulo Afonso	12,5±4,7	14,7±5,6	27,2±2,4	0,85
Bahia	8,0±0,9	7,5±0,9	15,5±1,8	1,06
Brasil	7,5±0,7	6,1±0,7	13,6±1,4	1,23

Resultados expressos por média ± desvio-padrão.

Diferenças por sexo e suas influências na faixa etária da hanseníase

No que se refere à associação entre hanseníase e idade, a maior taxa de detecção de casos novos ocorreu na faixa etária entre 35 e 64 anos (53,1%), correspondendo a 14,4 (±3,3) casos por 100 mil habitantes. A segunda faixa etária mais acometida referiu-se à idade igual ou acima de 65 anos, com taxa de detecção média de 3,4±1,9 caso e 1,0±0,4 caso por 100 mil habitantes nos homens e mulheres, respectivamente. Além disso, indivíduos com menos de 15 anos de idade foram os menos acometidos (Figura 3).

Tabela 2. Características clínicas dos casos novos de hanseníase estratificados por sexo no município de Paulo Afonso, na Bahia

Características	Sexo masculino (n=60)	Sexo feminino (n=70)	Valor de p	Total (n=130)
Modo de detecção*				
Encaminhamento	40 (66,7)	35 (50)	0,15	75 (57,7)
Demanda espontânea	15 (25)	28 (40)		43 (33,1)
Exame em coletividade	2 (3,3)	-		2 (1,5)
Exame por contatos	2 (3,3)	6 (8,6)		8 (6,2)
Outros modos	1 (1,7)	-		1 (0,8)
Ignorado	-	1 (1,4)		1 (0,8)
Número de lesões				
2-5	14 (23,3)	28 (40)	0,13	42 (32,3)
>5	9 (15)	8 (11,4)		17 (13,1)
Ignorado	37 (61,7)	34 (48,6)		71 (54,6)
Forma clínica†				
Indeterminada	3 (5)	7 (10)	<0,0001	10 (7,7)
Tuberculoide	16 (26,7)	44 (62,9)		60 (46,2)
Dimorfa	26 (43,3)	16 (22,9)		42 (32,3)
Virchowiana	15 (25)	1 (1,4)		16 (12,3)
Ignorado	-	2 (2,8)		2 (1,5)
Nervos afetados				
≤5	21 (35)	10 (14,3)	0,007	31 (23,8)
>5	-	-		-
Ignorado	39 (65)	60 (85,7)		99 (73,2)
Grau de incapacidade‡				
0	28 (46,7)	55 (78,6)	0,0002	83 (63,8)
1	17 (28,3)	11 (15,7)		28 (21,5)
2	15 (25)	3 (4,3)		18 (13,8)
Não avaliado	-	1 (1,4)		1 (0,8)
Classificação operacional§				
Paucibacilar	18 (30,5)	52 (74,3)	<0,0001	70 (54,3)
Multibacilar	41 (69,5)	18 (25,7)		59 (45,7)

Resultados expressos por n (%).

*Exame de coletividade, contatos, outros modos e ignorados foram agrupados para análise; †a variável ignorado não foi considerada no teste do qui-quadrado; ‡a variável não avaliado não foi considerada no teste do qui-quadrado; §um caso do sexo masculino referente ao ano de 2017 não teve sua classificação operacional informada no Departamento de Informática do SUS.

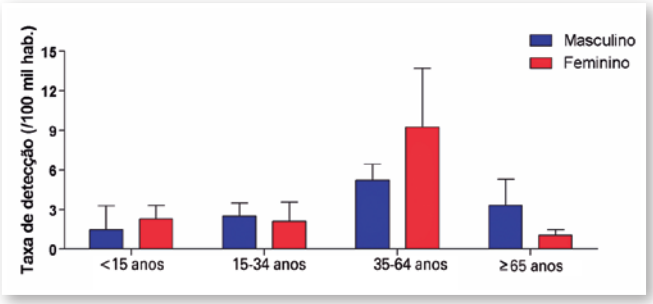


Figura 3. Taxa média de detecção de casos novos de hanseníase por 100 mil habitantes segundo faixa etária em Paulo Afonso (BA) de 2014 a 2017.

Na faixa etária de 35 a 64 anos, a taxa de detecção média nos homens foi de 5,2±1,2 casos por 100 mil habitantes, ou seja, estatisticamente maior do que a média de casos detectados na faixa etária <15 anos (1,4±1,8 por 100 mil habitantes), entre 15 e 34 anos (2,5±1,0 por 100 mil habitantes) e >65 anos (3,3±1,9 por 100 mil habitantes; p=0,03). Resultados semelhantes foram encontrados nas mulheres. A taxa de detecção média nas mulheres com idade entre 35 e 64 anos foi de 9,2±4,5 casos por 100 mil habitantes, estatisticamente maior do que a média de casos detectados na faixa etária <15 anos (2,3±1,0 por 100 mil habitantes), entre 15 e 34 anos (2,1 ± 1,4 por 100 mil habitantes) e >65 anos (1,0±0,4 por 100 mil habitantes; p=0,002). Nenhuma diferença significativa foi observada nas faixas etárias <15 anos (p=0,45), 15 e 34 anos (p=0,78), 35 e 64 anos (p=0,14) e/ou >65 anos (p=0,06) entre o sexo feminino e masculino.

DISCUSSÃO

A variação das taxas de detecção no período analisado classifica o município, segundo as Diretrizes para Vigilância, Atenção e Eliminação da Hanseníase, como problema de saúde pública,[5] com grau de endemicidade muito alto (20,00 a 39,99 por 100 mil habitantes). Taxas semelhantes às encontradas em Paulo Afonso foram observadas no estudo de Lana et al.,[15] realizado no município de Araçuaí, em Minas Gerais, estado vizinho à Bahia, durante o período de 1998 a 2007, com taxa média de detecção de 28,5 por 100 mil habitantes. Por outro lado, segundo o estudo de Lima et al.,[16] dos 417 municípios baianos, Paulo Afonso foi identificado entre os 20 municípios com a maior taxa de detecção de hanseníase entre os anos de 2001 e 2016, o que demonstra que ações de vigilância e controle para hanseníase devem ser priorizadas na Bahia, majoritariamente em Paulo Afonso. Corroborando esses achados, Souza et al.[17] demonstraram que a vigilância dos contatos de pacientes hansenianos no estado da Bahia ainda é pouco efetiva, o que contribui para a manutenção da prevalência e/ou para o aumento da taxa de detecção no estudo.

Além dos aspectos relacionados à assistência integral do paciente e contatos, outros fatores podem ter contribuído para a manutenção dos casos de hanseníase na região, como pobreza, aglomerações e urbanização.[16] Durante o período de 2007 a 2014, Nery et al.[18] demonstraram que indicadores de pobreza estão fortemente associados à taxa de detecção da hanseníase. Segundo os autores, indivíduos que residem em localidades com maiores índices de pobreza no país possuem cinco a oito vezes mais chances de desenvolverem a doença. Além disso, ausência de renda familiar, menor nível de escolaridade e fatores que refletem condições desfavoráveis de vida, urbanização e aglomerações de famílias foram variáveis associadas a um risco maior de desenvolvimento da doença. Em 2010, a renda *per capita* de Paulo Afonso era de R$544,73. No entanto, cerca de 44,41% dos indivíduos desse município foram identificados como vulneráveis à pobreza.[19] Diante desses achados, é razoável supor que a hanseníase em Paulo Afonso é uma enfermidade resultante não somente de fatores biológicos, mas de sua associação com determinantes sociais dos indivíduos hansenianos e daqueles com os quais convive.

Resultados semelhantes aos encontrados foram descritos por Pinto et al.[20] e De Melo et al.,[21] que relataram um maior número de casos no sexo feminino, correspondendo a uma frequência de 55,5% e 51,6%, respectivamente. Conforme relatado por Guerra-Silveira et al.,[22] é notório que homens e mulheres raramente são afetados de forma simétrica por doenças infecciosas. Duas hipóteses são sugeridas no presente estudo: a hipótese fisiológica, que aponta as interações genéticas e fisiológicas de cromossomos, hormônios sexuais e sistema imunológico como responsáveis por tornar determinado sexo mais suscetível a infecções, e a hipótese comportamental, que indica uma maior exposição de indivíduos masculinos ou femininos a fatores de contágio. Estima-se que a incidência de doenças infecciosas seja semelhante nos anos iniciais de vida, devido à baixa atividade de hormônios sexuais, progredindo conforme ocorra a atuação deles na infância, na puberdade e no período reprodutivo. Por outro lado, no que se refere às características comportamentais, entende-se que as diferenças entre os sexos aparecem em distintas faixas etárias, nas quais observa-se o aparecimento de comportamentos sociais diferentes e peculiares da idade. No que concerne à hanseníase, acredita-se que as diferenças comportamentais entre os sexos provavelmente não influenciam na exposição dos sujeitos a *M. leprae*.[22]

Melão et al.[23] obtiveram dados semelhantes no que se refere ao modo de detecção mais prevalente de casos notificados, com predomínio de encaminhamento, seguido por demanda espontânea. Na avaliação de lesões cutâneas e nervos afetados, nesta análise, observou-se um quadro preocupante de predomínio da variável ignorada. A identificação de comprometimento cutâneo e nervoso é de extrema importância para realização de diagnóstico diferencial e na prevenção de incapacidades e deformidades.[24] Além disso, é importante que as lesões cutâneas sejam identificadas, pois, a partir delas, preconiza-se o tratamento adequado ao paciente.[25] A ausência dessa variável pressupõe que houve a avaliação *in loco* dos pacientes, mas não houve preenchimento dessas variáveis (não completude), o que prejudica o desenvolvimento de ações específicas e prioridades no combate à doença.

Segundo estudo reportado por Pinto et al.,[20] a presença de nervos espessados e/ou dolorosos no diagnóstico foi evidenciada em expressiva quantidade de exames neurológicos na admissão de pacientes MB. Em casos de diagnósticos tardios, as lesões ocasionadas nos nervos podem acarretar incapacidades físicas e deformidades, impactando diretamente na qualidade de vida do indivíduo, com influência em aspectos econômicos e psicológicos, além de contribuir para o estigma e o preconceito contra a hanseníase.[21]

Segundo Borges et al.,[26] é importante que a caracterização clínica do paciente hanseniano seja realizada, pois a manifestação clínica da doença está diretamente relacionada à resposta imunológica do paciente que, por sua vez, pode apresentar risco de desenvolver reações hansênicas e ir a óbito. Com isso, compreende-se que a imunopatologia representa um importante fator para o controle e o tratamento da doença.[25] Em estudo de Guerra-Silveira et al.,[22] resultados sugerem que há indícios de que mulheres adolescentes e em idades reprodutivas possuem maior propensão para formas tuberculoides da doença, por um predomínio da resposta Th1; já indivíduos do sexo masculino são mais propensos ao desenvolvimento de formas mais graves da doença e estão relacionados com um predomínio da resposta Th2. Essas informações estão em concordância com os resultados encontrados nesta análise.

A hanseníase indeterminada é considerada uma manifestação inicial da doença, com evolução do paciente infectado para a cura ou para outra forma clínica distinta em um período de tempo que varia de meses a anos.[26] Os dados do município de Paulo Afonso demonstraram que, no período analisado, essa forma clínica teve o menor registro. Segundo Stafin et al.,[27] dificuldades que podem interferir no estabelecimento de diagnóstico precoce são, além de longo tempo de incubação do bacilo, surgimento de quadro clínico insidioso e com sintomatologia inespecífica, falta de capacitação profissional, deficiência operacional em programas de controle, estigmatização do paciente, entre outras.

Resultados semelhantes aos encontrados neste estudo foram relatados por Pinto et al.,[20] que também observaram predomínio de grau zero de incapacidade. Ademais, a maior presença de incapacidades em homens está em consonância com estudo de Amorim de Souza et al.,[28] que descreve que, além da elevada probabilidade de ocorrência de casos MB, as chances de estabelecimento de incapacidades grau 2 é duas vezes maior entre indivíduos do sexo masculino. O aumento do risco de desenvolvimento de incapacidades na população masculina diagnosticada com hanseníase decorre de aspectos notáveis divergentes entre os sexos, como a presença dos usuários do sexo masculino nos serviços de Atenção Primária à Saúde (APS), que ocorre com menos frequência e em períodos mais tardios, quando comparada com a presença do sexo feminino. A razão da baixa procura dos serviços de APS deve-se, em parte, à construção social do modo de vida do homem, contribuindo para uma maior estigmatização e negligência de aspectos relacionados à própria saúde.[28]

Estudo realizado por Dos-Santos et al.[29] mostrou que enfermeiros da Estratégia Saúde da Família (ESF) afirmaram notar que as ações relacionadas à saúde do homem têm pouca estruturação. Além disso, em programas da APS, foi reportado que havia foco no modelo biomédico, resultando na falta de visibilidade de ações de prevenção de doenças e promoção de saúde destinadas a esse segmento populacional. No mais, evidenciou-se a presença do aspecto cultural que estimula a socialização masculina pautada em força e proteção, sendo necessário camuflar qualquer sinal de adoecimento ou fragilidade. Por conta disso, há a vulnerabilização do público masculino, contribuindo para o surgimento de agravos à saúde, em grande parte, evitáveis.[29] Em concordância com os indícios de risco de maior gravidade para homens que desenvolveram hanseníase, uma análise de dados do centro de referência Ambulatório Souza Araújo/Fundação Oswaldo Cruz (ASA/Fiocruz) revelou que o índice bacilar foi maior em indivíduos do sexo masculino, com carga bacteriana significativamente maior em sujeitos com a idade entre 20 e 59 anos.[11]

Quanto à classificação operacional, observou-se predominância das formas MB em homens e PB em mulheres. Segundo o Ministério da Saúde,[3] aspectos biológicos podem estar relacionados às variações nas formas de apresentação clínica vistas em homens e mulheres.

Nobre et al.[11] acreditam que as diferenças entre os sexos são decorrentes de fatores fisiológicos e não de fatores de risco comportamentais. Conforme experimentos realizados para avaliação da resposta imune a outros patógenos intracelulares (*Leishmania*sp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium avium* e *Mycobacterium tuberculosis*), demonstrou-se que a testosterona estimulou a produção de citocinas do perfil Th2, como interleucina (IL) 10 e IL-4, além do aumento do nível de anticorpos, resposta imune que predomina na forma MB. Assim, camundongos machos e fêmeas previamente tratados com testosterona apresentaram maior carga parasitária e lesões mais graves. Por outro lado, o estrogênio foi capaz de estimular a resposta imune celular, promovendo um aumento de linfócitos T CD4+ e produção de interferon gama (IFN-γ), que é a resposta imune predominante na forma PB.[11]

Os dados que refletem hanseníase e idade convergem com informações encontradas em outros trabalhos, que descrevem predomínio de acometimento por hanseníase nas idades entre 15 e 59 anos e após os 60 anos.[11,30] Há estudos que, a partir de análises de países como Noruega, Congo, Filipinas, Japão, México e Coreia, indicam que as taxas de detecção de casos novos podem divergir nas diferentes faixas etárias, de acordo com a expectativa de vida da população.[11] Além disso, o predomínio das taxas de detecção de hanseníase na faixa etária economicamente ativa pode indicar impacto negativo na economia local.[30]

A faixa etária igual ou acima de 65 anos foi a segunda mais acometida no período analisado. Diante disso, compreende-se que a associação da hanseníase com a idade pode ser explicada com base no decréscimo de funções imunológicas, como diminuição da atividade fagocítica, da função de neutrófilos e monócitos e alteração no perfil de produção de citocinas – características do processo de envelhecimento que contribuem, por exemplo, para o aumento da suscetibilidade de idosos às doenças infecciosas e degenerativas.[11,28] Por fim, embora a faixa etária abaixo de 15 anos tenha sido a menos acometida, a existência de casos nessa idade representa importante indicador de manutenção da cadeia de transmissão da hanseníase, além de demonstrar a presença de diagnósticos tardios na população adulta.[4]

CONCLUSÃO

Os dados relatados sobre o perfil epidemiológico e as diferenças observadas entre os sexos feminino e masculino representam importantes indicadores para direcionar a implementação de estratégias relacionadas ao combate à hanseníase. A capacitação de profissionais de saúde, a busca ativa e o exame de contatos, visando ao diagnóstico precoce e à prevenção do aparecimento de incapacidades, são medidas que precisam ser adotadas de forma contínua em contextos de maior endemicidade da doença.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico de hanseníase 2020. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2020 [citado 2022 Jan 18]. Disponível em: http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-epidemiologico-de-hanseniase-2020
2. World Health Organization (WHO). Global leprosy update, 2018: moving towards a leprosy free world. Weekly epidemiological record [Internet]. Genebra: World Health Organzation; 2019 [cited 2022 Jan 18]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/326775/WER9435-36-en-fr.pdf?ua=1
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Caracterização da situação epidemiológica da hanseníase e diferenças por sexo, Brasil, 2012-2016. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2018.
4. Souza CD, Luna CF, Magalhães MA. Transmissão da hanseníase na Bahia, 2001-2015: modelagem a partir de regressão por pontos de inflexão e estatística de varredura espacial. Epidemiol Serv Saúde. 2019;28(1):e2018065. doi: https://doi.org/10.5123/S1679-49742019000100015
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2016 [citado 2022 Jan 18]. Disponível em: http://portal.saude.pe.gov.br/sites/portal.saude.pe.gov.br/files/diretrizes_para_._eliminacao_hanseniase_-_manual_-_3fev16_isbn_nucom_final_2.pdf
6. Ramos AC, Yamamura M, Arroyo LH, Popolin MP, Chiaravalloti Neto F, Palha PF, et al. Spatial clustering and local risk of leprosy in São Paulo, Brazil. PLoSNegl Trop Dis. 2017;11(2):e0005381. doi: https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005381
7. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação: Proposta de esquema terapêutico para o tratamento da hanseníase multidrogaterapia única (MDT-U). Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2018 [citado 2022 Jan 18]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/2018/Relatorio_EsquemaMultidrogaterapiaUnicaparaHanseniase.pdf
8. Penna GO, Bührer-Sékula S, Kerr LR, Stefani MM, Rodrigues LC, de Araújo MG, et al. Uniform multidrug therapy for leprosy patients in Brazil (U-MDT/CT-BR): Results of an open label, randomized and controlled clinical trial, among multibacillary patients. PLoSNegl Trop Dis. 2017;11(7):e0005725. doi: https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005725
9. Silva CL, Fonseca SC, Kawa H, Palmer DO. Spatial distribution of leprosy in Brazil: a literature review. Rev Soc Bras Med Trop. 2017;50(4):439-449. doi: https://doi.org/10.1590/0037-8682-0170-2016
10. Souza EA, Ferreira AF, Boigny RN, Alencar CH, Heukelbach J, Martins-Melo FR, et al. Hanseníase e gênero no Brasil: tendências em área endêmica da região Nordeste, 2001-2014. Rev Saude Publica. 2018;52:20. doi: https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2018052000335
11. Nobre ML, Illarramendi X, Dupnik KM, Hacker MA, Nery JA, Jerônimo SM, et al. Multibacillary leprosy by population groups

in Brazil: Lessons from an observational study. PLoSNegl Trop Dis. 2017;11(2):e0005364. doi: https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005364

12. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Estimativas da população. Brasília, DF: IBGE; 2019 [citado 2022 Jan 18]. Disponível em: https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9103-estimativas-de-populacao.html?edicao=25272&t=resultados
13. Brasil. Ministério da Saúde. Sala de Apoio à Gestão Estratégica. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2019 [citado 2022 Jan 18]. Disponível em: https://sage.saude.gov.br/
14. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS. Sinan. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2019 [citado 2022 Jan 18]. Disponível em: https://portalsinan.saude.gov.br
15. Lana FC, Carvalho AP, Davi RF. Perfil epidemiológico da hanseníase na microrregião de araçuaí e sua relação com ações de controle. Esc Anna Nery. 2011;15(1):62-7. doi: https://doi.org/10.1590/S1414-81452011000100009
16. Lima JR, Nunes D, Dias AG. Distribuição da hanseníase no estado da Bahia: uma abordagem socioambiental da doença. Revista Científica da FASETE. 2016 [citado 2022 Jan 18];171-9. Disponível em: https://www.unirios.edu.br/revistarios/media/revistas/2016/11/distribuicao_da_hanseniase_no_estado_da_bahia.pdf
17. Souza EA, Ferreira AF, Pinto MS, Heukelbach J, Oliveira HX, Barbosa JC, et al. Desempenho da vigilância de contatos de casos de hanseníase: uma análise espaço-temporal no Estado da Bahia, Região Nordeste do Brasil. Cad. Saúde Pública. 2019;35(9):e00209518. doi: https://doi.org/1010.1590/0102-311x00209518
18. Nery JS, Ramond A, Pescarini JM, Alves A, Strina A, Ichihara MY, et al. Socioeconomic determinants of leprosy new case detection in the 100 Million Brazilian Cohort: a population-based linkage study. Lancet Glob Health. 2019;7:e1226-36. doi: https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30260-8
19. Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (Pnud). Instituto de Pesquisa Econômica e Aplicada (Ipea). Fundação João Pinheiro. Atlas de desenvolvimento humano do Brasil de 2013 [Internet]. 2013 [citado 2020 jul 2]. Disponível em: http://www.atlasbrasil.org.br/consulta/planilha
20. Pinto RA, Maia HF, Silva MA, Marback M. Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes notificados com hanseníase em um hospital especializado em Salvador, Bahia. Rev B S Publica. 2010 [citado 2022 Jan 18];34(4):906-18. Disponível em: http://files.bvs.br/upload/S/0100-0233/2010/v34n4/a2162.pdf
21. Melo JP, Moraes MM, Santos NR, Santos TS. Perfil epidemiológico dos casos de hanseníase de uma unidade de Saúde. Rev Saúde Col UEFS. 2017;7(1):29-34. doi: https://doi.org/10.13102/rscdauefs.v7i1.1176
22. Guerra-Silveira F, Abad-Franch F. Sex bias in infectious disease epidemiology: patterns and processes. PLoS One. 2013;8(4):e62390. doi: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062390
23. Melão S, Blanco LF, Mounzer N, Veronezi CC, Simões PW. Perfil epidemiológico dos pacientes com hanseníase no extremo sul de Santa Catarina, no período de 2001 a 2007. Rev Soc Bras Med Trop. 2011;44(1):79-84. doi: https://doi.org/10.1590/S0037-86822011000100018
24. Velôso DS, Melo CB, Sá TL, Santos JP, Nascimento EF, Costa FA. Perfil clínico epidemiológico da hanseníase: uma revisão integrativa. Revista Eletrônica Acervo Saúde. 2018;10(1):1429-37. doi: https://doi.org/10.25248/REAS146_2018
25. Gemelli JM, Costa L, Almeida MC, Souza EJ. Conhecimento de profissionais da saúde diante da Hanseníase – um estudo transversal. U&C - ACBS. 2019 [citado 2022 Jan 18];10(1):45-50. Disponível em: https://portalperiodicos.unoesc.edu.br/acbs/article/view/19624
26. Borges DP, Reis AC, D'Ávila VG, Barbosa MS, Ternes TM, Santiago SB, et al. Hanseníase: imunopatogenia e aspectos terapêuticos. Saúde e Ciência em Ação. 2016 [citado 2022 Jan 18];3(1):108-17. Disponível em: http://revistas.unifan.edu.br/index.php/RevistaICS/article/view/241/183
27. Stafin I, Guedes VR, Mendes SU. Diagnóstico precoce de Hanseníase e ações estratégicas para a sua detecção. Revista de Patologia do Tocantins. 2018:5(2):67-73. doi: https://doi.org/10.20873/uft.2446-6492.2018v5n2p67
28. Souza EA, Ferreira AF, Heukelbach J, Boigny RN, Alencar CH, Ramos Júnior AN. Epidemiology and spatiotemporal patterns of leprosy detection in the State of Bahia, Brazilian Northeast Region, 2001-2014. Trop Med Infect Dis. 2018;3(3):79. doi: https://doi.org/10.3390/tropicalmed3030079
29. Dos-Santos EM, Figueiredo GA, Mafra AL, Reis HF, Louzado JA, Santos GM. Saúde dos homens nas percepções de enfermeiros da estratégia saúde da família. Rev APS. 2017 [citado 2022 Jan 18];20(2):231-8. Disponível em: http://ojs2.ufjf.emnuvens.com.br/aps/article/view/16058
30. Assis IS, Arcoverde MA, Ramos AC, Alves LS, Berra TZ, Arroyo LH, et al. Social determinants, their relationship with leprosy risk and temporal trends in a tri-border region in Latin America. PLoSNegl Trop Dis. 2018;12(4):e0006407. doi: https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006407

Avaliação do conhecimento sobre cuidados paliativos entre acadêmicos de medicina

Assessment of knowledge on palliative care among medical students

Maiane Cássia de Castro Vasconcelos[1], Marcos Vinícios da Conceição[1], Gabriel Gonçalves Lopes[2], Lauro Setton[2], Ricardo Alves Costa[2], Roberta Machado Pimentel Rebello de Mattos[2], Déborah Pimentel[1]

RESUMO

Objetivo: Avaliar o conhecimento sobre cuidados paliativos entre estudantes de medicina e comparar o ganho de conhecimento ao longo dos períodos. **Métodos:** Foi realizado um estudo observacional, transversal e analítico entre estudantes do internato do curso de medicina de uma universidade, entre maio e junho de 2017, por meio de um questionário que contemplou dados sociodemográficos, autoavaliação e conhecimentos específicos sobre cuidados paliativos. **Resultados:** Dos 135 estudantes, menos de 30% tinham conhecimento da definição da Organização Mundial da Saúde de cuidados paliativos, e apenas 3% tinham percepção de ter recebido informações suficientes para lidar com pacientes terminais. Os acertos variaram entre 14,8% e 88,9% no domínio da dor; entre 32,6% e 86,7% no domínio dos problemas psiquiátricos; eram inferiores a um terço nos domínios da dispneia e dos problemas gastrintestinais e maiores nos domínios da filosofia e da comunicação. No domínio da dor e dos problemas psiquiátricos, os estudantes do sexto ano obtiveram maiores medianas de acertos em relação aos alunos do quinto ano, com significância estatística (p<0,001). **Conclusão:** Os alunos apresentaram desconhecimento da definição de cuidados paliativos, que esteve associada a uma percepção de insuficiente preparo para lidar com pacientes terminais. Quanto aos conhecimentos específicos, embora os alunos apresentassem baixas frequências de acertos nos domínios da dor, dispneia, problemas gastrintestinais e psiquiátricos, a experiência do internato proporcionou um ganho de conhecimento.

Descritores: Cuidados paliativos; Conhecimento; Estudantes de medicina; Autoteste

ABSTRACT

Objective: To assess the knowledge about palliative care among medical students and compare knowledge gain over the periods. **Methods:** An observational, cross-sectional, analytical study was carried out among students of the fifth and sixth years of the medical course of a university from May to June 2017, through the application of a questionnaire that included socio-demographic data, self-assessment, and specific knowledge about palliative care. **Results:** Out of a total of 135 students, less than 30% were aware of the World Health Organization definition of palliative care and only 3% had a perception that they had received enough information to deal with terminal patients. The pain domain presented correct frequencies ranging from 14.8% to 88.9%; in the area of psychiatric problems, it ranged from 32.6% to 86.7%; they were of less than one third in the domain of dyspnea and gastrointestinal problems, and higher in the domains of philosophy and communication. In the pain and psychiatric problems domains, students in the sixth year had the highest median scores in relation to the fifth year, with statistical significance (p<0.001). **Conclusion:** Students were not aware of the definition of palliative care and showed the perception of insufficient preparation to deal with terminal patients. As for the specific knowledge, although students presented low frequencies of correct answers in the domains of pain, dyspnea, gastrointestinal and psychiatric problems, the experience of the internship provided an additional knowledge gain.

Keywords: Palliative care; Knowledge; Students, medical; Self-testing

[1] Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, SE, Brasil.
[2] Universidade Tiradentes, Aracaju, SE, Brasil.
Data de submissão: 9/7/2019. **Data de aceite:** 31/7/2019.
Autor correspondente: Ricardo Alves Costa. Avenida Quirino, 888 – Inácio Barbosa. CEP: 49040-700 – Aracaju, SE, Brasil – Tel.: 55 (79) 9998-569822
E-mail: ricardoa.costa@hotmail.com
Fonte de auxílio à pesquisa: nenhuma.
Conflitos de interesse: nenhum.
Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa: esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe sob o número da CAAE: 66997817.6.0000.5546.
Contribuição dos autores:
Concepção e delineamento do projeto: MCCV, MVC, GGL, LS, RAC, RMPRM e DP.
Coleta, análise e interpretação de dados: MCCV, MVC, GGL, LS, RAC, RMPRM e DP.
Redação e revisão crítica do manuscrito: MCCV, MVC, GGL, LS, RAC, RMPRM e DP.
Aprovação da versão final do manuscrito a ser publicada: MCCV, MVC, GGL, LS, RAC, RMPRM e DP.

INTRODUÇÃO

O aumento da expectativa de vida da população nas últimas décadas vem exigindo mudanças na forma do cuidado com o paciente. Nessa perspectiva, os cuidados paliativos surgem como uma resposta às necessidades de uma sociedade senil. Embora novo, esse conjunto de práticas vem sendo reconhecido como importante, por objetivar o alívio do sofrimento e a melhoria da qualidade de vida do paciente, por meio de uma abordagem física, psíquica, espiritual e social.

A prevenção e o controle de sintomas, como dor, dispneia, *delirium* e sintomas gastrintestinais, são fundamentais na assistência em cuidados paliativos. A Aliança Mundial de Cuidados Paliativos (AMCP) afirma que, mesmo com as especificidades de cada área, todos os profissionais devem ser capazes de identificar esses sintomas e conhecer técnicas básicas de manejo. Além disso, a comunicação de más notícias é uma competência imprescindível na relação médico-paciente.[1] No entanto, o que se materializa é uma realidade na qual os pacientes confirmam o défice dessa habilidade e sofrem com isso.[2]

Entretanto, apesar da necessidade aumentada para o desenvolvimento de habilidades nessa área, para a Organização Mundial da Saúde, o treinamento dessas práticas para profissionais de saúde é geralmente limitado ou inexistente.[3] Múltiplas pesquisas realizadas nas mais diversas escolas médicas ao redor do mundo ratificam essa incipiência. Além disso, os alunos continuam concluindo a graduação sentindo-se mal preparados para lidar com paciente terminais.[4-12]

Dentro desse contexto, o objetivo do presente estudo é avaliar o conhecimento sobre cuidados paliativos entre estudantes de medicina e comparar o possível ganho de conhecimento ao longo dos períodos.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional, transversal e analítico. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe sob CAAE: 66997817.6.0000.5546. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi distribuído aos estudantes, garantindo anonimato e a possibilidade de retirar seu consentimento a qualquer momento.

A amostra foi realizada de forma não aleatória com indivíduos selecionados de forma consecutiva. Foram incluídos acadêmicos do quinto e sexto anos do curso de medicina da Universidade Federal de Sergipe. Os alunos do quinto ano, correspondentes ao nono e décimo períodos, estavam adentrando ao internato no mês que foi iniciada a coleta. Dentre os alunos do sexto ano, os do 11º período já estavam no internato há 7 meses e os do 12º há 1 ano. Foram selecionados 187 estudantes dos quais 135 manifestaram disponibilidade para participar do estudo, compondo uma amostra por conveniência, dado que não foi possível ter acesso a toda população-alvo.

A coleta de dados foi realizada no período de maio a junho de 2017. No presente estudo, o instrumento utilizado para a coleta foi elaborado em três partes. A primeira parte consistiu de um questionário estruturado autoaplicável elaborado pelos autores deste estudo, contendo características sociodemográficas: idade, sexo, religião e período que estava cursando. A segunda parte consistiu de uma autoavaliação sobre cuidados paliativos, baseada em um instrumento validado na Colômbia[13] e previamente utilizado em outros estudos no Brasil.[10,11] Na presente pesquisa, foi utilizada uma versão modificada, compreendendo cinco questões fechadas, que continham duas opções de respostas: sim e não. A terceira parte reuniu informações sobre conhecimentos específicos em cuidados paliativos utilizando um instrumento validado no Japão, o *Palliative Care Knowledge*.[14] A versão modificada utilizada no presente estudo consistiu de 22 questões que incluíram seis domínios: filosofia, dor, dispneia, problemas psiquiátricos, problemas gastrintestinais e comunicação, contendo três opções de respostas (verdadeiro, falso e não sei).

As variáveis numéricas foram descritas como média e desvio-padrão, atendendo ao pressuposto de normalidade. Para as variáveis quantitativas que não atenderam tal pressuposto, foram utilizados mediana e primeiro e terceiro quartis. Para as variáveis categóricas, utilizaram-se frequência simples e porcentagem. Para avaliar a associação entre os períodos (9º, 10º, 11º e 12º) e nas demais variáveis categóricas, foi utilizado o teste do qui-quadrado de Pearson. A comparação entre os grupos correspondentes aos períodos foi realizada por meio do teste de análise de variância (para as variáveis qualitativas que atenderam ao pressuposto da normalidade) ou o teste de Kruskal-Wallis (para as variáveis que não atenderam tal pressuposto). A análise de confiabilidade foi realizada por meio do alfa de Cronbach, avaliando-se os itens e a escala de domínios para avaliação dos conhecimentos específicos seguido de estatística F. Considerou-se alfa de Cronbach adequado com valores superiores a 0,65. Consideraram-se nível de significância $p \leq 0,05$ e poder 0,80. Foi utilizado o programa *Statistical Package for the Social Science* (versão 22.0).

RESULTADOS

O estudo contou com a participação de 135 estudantes, representando 72% da amostra total de acadêmicos

do quinto e sexto anos, sendo 72 (53,3 %) do sexo masculino. Dentre eles, 118 (87,4%) possuíam idades entre 20 e 29 anos. O número de estudantes correspondentes a cada período foi de 27 no nono, 36 no décimo, 38 no décimo primeiro e 33 no décimo segundo.

Quanto à autoavaliação, reunimos os dados relacionados com toda a amostra avaliada (Tabela 1) e também com os resultados com os períodos cursados pelos respectivos alunos (Tabela 2).

A análise de confiabilidade do questionário aplicado apresentou alfa de Cronbach de 0,708.

Em relação à avaliação dos conhecimentos específicos segundo os períodos, observou-se diferença significativa na média do conhecimento total entre os alunos. Os alunos dos nono e décimo períodos apresentaram médias semelhantes (9,4 ± 2,3 e 9,4 ± 2,7, respectivamente), e os alunos dos 11° e 12º (12,7 ± 2,7 e 11,1 ± 1,8, respectivamente) períodos obtiveram médias crescentes em comparação aos alunos do quinto ano, sendo que o 11º período obteve a maior.

O conhecimento total em cuidados paliativos por aluno do nono ao 12º período foi semelhante nos domínios da filosofia, comunicação e dispneia, já no domínio da dor e dos problemas psiquiátricos, os estudantes do 11º e 12º períodos obtiveram maiores medianas de acertos em relação ao nono e décimo períodos, com significância estatística (p<0,001). Da mesma forma, o domínio dos problemas gastrintestinais também apresentou mediana crescente ao longo dos períodos, mas sem significância estatística (p=0,08) (Tabela 4).

Pela análise das medianas, observou-se aumento no conhecimento total estatisticamente significativo (p<0,001) (Figura 1).

O conhecimento específico relativo à dor apresentou aumento na transição do nono e décimo período e manteve-se semelhante a partir do 11º e 12º período (Figura 2).

O conhecimento específico relativo aos problemas psiquiátricos apresentou um aumento na transição do nono e décimo para o 11º período, porém com retorno aos níveis anteriores no 12º período (Figura 3).

Tabela 1. Distribuição das questões de autoavaliação sobre cuidados paliativos

Questões	Sim	Não
	n (%)	n (%)
Recebi informação suficiente sobre pacientes em situação terminal durante a graduação	4 (3)	131 (97)
Conheço a definição da OMS para cuidados paliativos	40 (29,9)	94 (70,1)
Recebi informação suficiente para o manejo de pacientes com dor	32 (23,9)	102 (76,1)
Recebi informação suficiente sobre o controle de sintomas mais comuns em pacientes em cuidados paliativos	33 (24,4)	102 (75,6)
Aprendi técnicas de comunicação e postura médica para dar más notícias	66 (48,9)	69 (51,1)

OMS: Organização Mundial da Saúde.

Tabela 2. Distribuição das questões de autoavaliação sobre cuidados paliativos segundo os períodos

Questões	Sim	Não
	n (%)	n (%)
Recebi informação suficiente sobre pacientes em situação terminal durante a graduação	4 (3)	131 (97)
Conheço a definição da OMS para cuidados paliativos	40 (29,9)	94 (70,1)
Recebi informação suficiente para o manejo de pacientes com dor	32 (23,9)	102 (76,1)
Recebi informação suficiente sobre o controle de sintomas mais comuns em pacientes em cuidados paliativos	33 (24,4)	102 (75,6)
Aprendi técnicas de comunicação e postura médica para dar más notícias	66 (48,9)	69 (51,1)

OMS: Organização Mundial da Saúde.

Tabela 3. Distribuição das respostas corretas e porcentagens de acertos obtidas na categoria de conhecimentos específicos sobre cuidados paliativos

Questões	Sim	Não
	n (%)	n (%)
Recebi informação suficiente sobre pacientes em situação terminal durante a graduação	4 (3)	131 (97)
Conheço a definição da OMS para cuidados paliativos	40 (29,9)	94 (70,1)
Recebi informação suficiente para o manejo de pacientes com dor	32 (23,9)	102 (76,1)
Recebi informação suficiente sobre o controle de sintomas mais comuns em pacientes em cuidados paliativos	33 (24,4)	102 (75,6)
Aprendi técnicas de comunicação e postura médica para dar más notícias	66 (48,9)	69 (51,1)

OMS: Organização Mundial da Saúde.

Tabela 4. Distribuição das medianas dos conhecimentos específicos sobre cuidados paliativos segundo domínios e períodos

Questões	Sim	Não
	n (%)	n (%)
Recebi informação suficiente sobre pacientes em situação terminal durante a graduação	4 (3)	131 (97)
Conheço a definição da OMS para cuidados paliativos	40 (29,9)	94 (70,1)
Recebi informação suficiente para o manejo de pacientes com dor	32 (23,9)	102 (76,1)
Recebi informação suficiente sobre o controle de sintomas mais comuns em pacientes em cuidados paliativos	33 (24,4)	102 (75,6)
Aprendi técnicas de comunicação e postura médica para dar más notícias	66 (48,9)	69 (51,1)

OMS: Organização Mundial da Saúde.

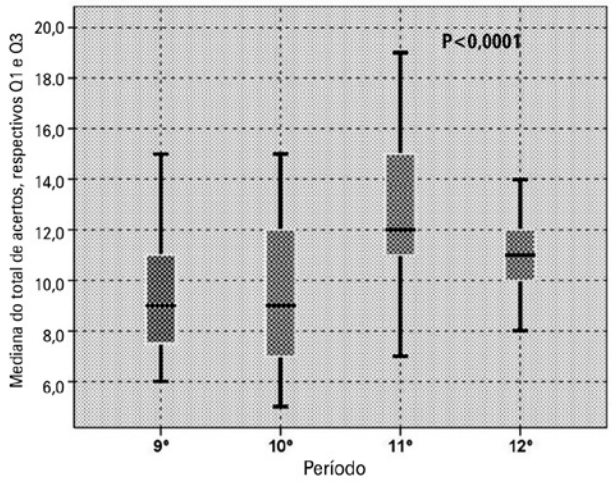


Figura 1. Distribuição das medianas do total de acertos e respectivos Q1 e Q2, segundo os períodos dos estudantes de medicina da Universidade Federal de Sergipe, no período de maio a junho de 2017.

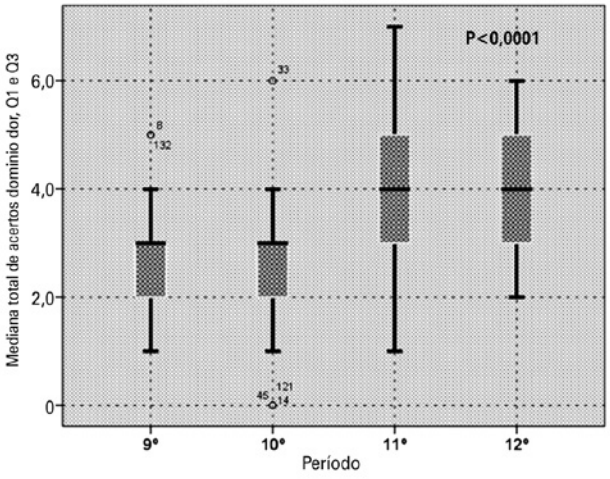


Figura 3. Distribuição das medianas no domínio dos problemas psiquiátricos segundo os períodos dos estudantes de medicina da Universidade Federal de Sergipe no período de maio a junho de 2017.

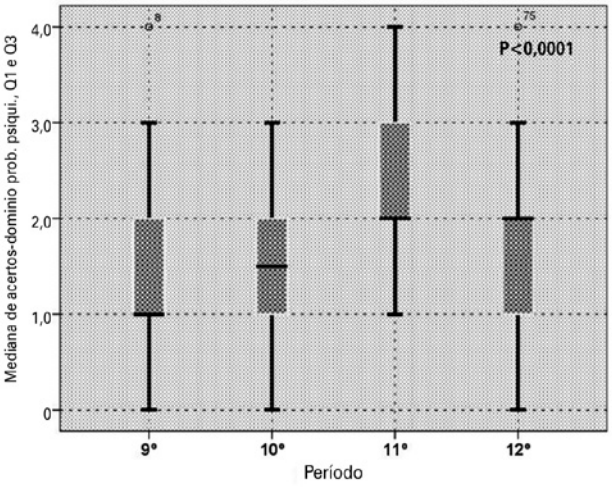


Figura 2. Distribuição das medianas no domínio da dor e respectivos Q1 e Q2, segundo os períodos dos estudantes de medicina da Universidade Federal de Sergipe no período de maio a junho de 2017.

DISCUSSÃO

No presente estudo, os alunos apresentaram desconhecimento do conceito de cuidados paliativos e percepção de insuficiente preparo para lidar com os pacientes terminais. Esses resultados são concordantes com pesquisas realizadas em universidades brasileiras, em que se constata uma parcela significativa de estudantes referindo insuficiente conhecimento para o manejo de pacientes em cuidados paliativos.[9,11]

No tocante à autopercepção do conhecimento sobre o manejo da dor e outros sintomas, apesar de não haver significância estatística, o nível de confiança foi crescente ao longo dos períodos. Entretanto, observou-se que mais de 70% dos alunos referem que, durante a graduação, não receberam informações suficientes sobre esses temas.

Em contrapartida, a autoavaliação sobre técnicas de comunicação e postura médica para dar más notícias

obteve altas taxas de respostas positivas em todos os períodos, com índice total de quase 50%. Os resultados obtidos nesse item sugerem maior confiança dos alunos nessa competência, quando comparado a gerenciamento da dor e outros sintomas.

No que se refere aos conhecimentos específicos, embora os alunos apresentassem baixas frequências de acertos nos domínios da dor, dispneia, problemas gastrintestinais e psiquiátricos, de modo particular no manuseio de opioides e manejo do *delirium*, a experiência do internato proporcionou um ganho de conhecimento adicional, mais notadamente nos domínios da dor e dos problemas psiquiátricos.

O domínio da dor apresentou maior variabilidade de acertos. As maiores porcentagens estiveram relacionadas à escolha das medicações adequadas para dor, entretanto, os menores índices ocorreram em relação aos efeitos adversos dos opioides. Nesse domínio, alta proporção de estudantes acredita erroneamente que o uso a longo prazo de opioides pode causar dependência, e a dosagem dessas medicações deve ser limitada, devido à depressão respiratória.

A falsa crença é provavelmente resultante de uma confusão de conceitos relacionados à pseudoadição, que, ao contrário da dependência, é caracterizada por comportamentos relacionados ao controle inadequado da dor, ou seja, na maioria, os pacientes em cuidados paliativos requerem mais opioides, não porque estão viciados, mas porque a dor não está controlada apropriadamente. Além disso, é importante ressaltar que a depressão respiratória com sedação profunda raramente ocorre principalmente se o aumento da dose for gradativo. Portanto, esse efeito não deve ser superestimado, dado que a própria dor constitui um estimulante do centro respiratório.[15-17]

Ao contrário da depressão respiratória, a constipação é o efeito adverso mais comum dos opioides. Desse modo, é imprescindível a prescrição de laxantes para esses pacientes, além de hidratação adequada.[18] Acerca desse assunto, no presente trabalho, menos da metade dos estudantes tinha conhecimento sobre a eficácia do uso de laxantes na prevenção da constipação por opioides.

Embora o uso de opioides tenha sido muito discutido nos últimos anos, esse assunto ainda suscita muitas dúvidas e ansiedade entre estudantes e médicos. Dificuldades na avaliação da dor, falta de conhecimento sobre conversão e rotação entre diferentes opioides e efeitos adversos são alguns dos problemas encontrados que refletem um manejo inadequado do paciente em cuidados paliativos.[15-17,19]

O desconhecimento sobre manuseio de opioides também foi evidenciado no questionamento referente a seu uso na dispneia. No presente trabalho, menos de 30% dos estudantes sabiam que a morfina pode ser usada para o alívio da dispneia nesses pacientes. Uma vez que os opioides constituem o fármaco de escolha para pacientes em cuidados paliativos,[20,21] as baixas frequências de acertos nesse domínio sugerem inadequação no manejo desse sintoma, tão comum em pacientes em cuidados paliativos.

Assim como a dispneia, o *delirium* é um dos sintomas habitualmente encontrado em pacientes em cuidados paliativos,[18] entretanto, no presente estudo, ao se explorarem as questões referentes aos problemas psiquiátricos, observou-se que a maioria dos estudantes atribui à morfina a causa do *delirium* frequente em pacientes terminais, o que é um fato equivocado,[17] visto que alterações como *delirium* são efeitos pouco frequentes com uso de opioide. Da mesma forma, menos de um terço sabe que o controle do *delirium* não deve ser realizado com o uso dos benzodiazepínicos.

Baixas frequências de acertos também foram encontradas no domínio referente aos problemas gastrintestinais. Na amostra analisada, somente 14,8% tinham conhecimento sobre o uso de esteroides na melhora do apetite, contrapondo-se a fortes evidências[22] que sugerem efetividade no uso desses agentes para redução da inapetência nesses pacientes.

Em relação aos domínios da filosofia e da comunicação, os alunos obtiveram altos índices de acertos, o que sugere um conhecimento melhor quando comparados aos outros domínios. Os resultados obtidos no domínio da comunicação foram concordantes com a autoavaliação dos alunos, visto que quase metade da amostra referiu ter aprendido técnicas e postura para dar más notícias, o que pressupõe que os alunos têm acesso a esse tema anteriormente ao internato.

Apesar das baixas frequências de acertos obtidas nos domínios da dor e problemas psiquiátricos, foi verificado que houve, nesses domínios, um ganho de conhecimento adicional estatisticamente significativo ($p<0,001$) entre os alunos em transição para o internato e os do internato.

O progresso observado no domínio da dor pode ser explicado pela existência de aulas sobre esse tema durante o internato no módulo de clínica médica. Em relação ao domínio dos problemas psiquiátricos, o comportamento crescente observado na transição do nono e décimo para o 11º período e retorno aos níveis anteriores no 12º período pode ser explicado por dois fatores. O primeiro refere-se à inclusão do módulo de saúde mental na grade curricular do internato da universidade, a qual não incluiu alunos do 12º período, e o segundo sugere que os indivíduos possam ter adquirido conheci-

mento extracurricular, questão que não foi pesquisada neste trabalho, mas que se apoia no comportamento heterogêneo apresentado pela grande variabilidade de respostas encontrada dentro do grupo do 11º período.

No Brasil, a literatura em relação ao ensino dos cuidados paliativos ainda é pequena[10] e, embora as Diretrizes Curriculares Nacionais apresentem pontos em comum com essa temática, não existe orientação curricular de inserção desse assunto nos cursos de medicina do nosso país,[23] fato que pode contribuir para uma abordagem fragmentada e, muitas vezes, insuficiente.

É válido destacar que a seção de conhecimentos específicos contemplou apenas algumas competências sobre cuidados paliativos, haja vista que essa área apresenta um conteúdo extenso, e um questionário longo poderia ocasionar baixa adesão. O questionário utilizado foi baseado em um questionário validado em outros países, uma vez que nenhum instrumento foi validado no Brasil até o momento. Todavia, o ideal seria um material adaptado à realidade brasileira.

CONCLUSÃO

No presente estudo, os alunos apresentaram desconhecimento da definição de cuidados paliativos, que esteve associada a uma percepção de insuficiente preparo para lidar com os pacientes terminais, especialmente no controle da dor e outros sintomas comuns.

Quanto aos conhecimentos específicos, embora os alunos apresentassem baixas frequências de acertos nos domínios da dor, dispneia, problemas gastrintestinais e psiquiátricos, de modo particular no manejo de opioides e do *delirium*, a experiência do internato proporcionou ganho de conhecimento adicional, mais notadamente nos domínios da dor e dos problemas psiquiátricos.

Esses resultados sugerem, portanto, que há lacuna na abordagem dos cuidados paliativos na instituição pesquisada, fazendo-se indispensável a adoção de intervenções curriculares que contribuam para o aperfeiçoamento de habilidades e competências desses estudantes, especialmente no tocante ao manuseio de opioides e controle de sintomas físicos, proporcionando mais propriedade na assistência de seus pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Caldas GH. Cuidados paliativos: uma proposta para o ensino da graduação em medicina [dissertação]. Natal: Centro de Ciências da Saúde da UFRN; 2017 [citado 2022 Mar 22]. Disponível em: https://repositorio.ufrn.br/handle/123456789/24906
2. Diniz SS, Queiroz AA, Rollemberg CV, Pimentel D. Comunicação de más notícias: percepção de médicos e pacientes. Rev Soc Bras Clin Med. 2018;16(3):146-51.
3. World Health Organization (WHO). Palliative care. Gèneve: WHO; 2020 [cited 2022 Mar 22]. Available from: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs402/en/
4. Correia DS, Bezerra ME, Lucena TS, Farias MS, Freitas DA, Riscado JL. Palliative care: importance of the subject for medical students. Rev Bras Educ Méd. 2018;42(3):78-86. doi: https://doi.org/10.1590/1981-52712015v42n3RB20170105.r1
5. Eyigor S. Fifth-year medical Students' knowledge of palliative care and their views on the subject. J Palliat Med. 2013;16(8): 941-6. doi: https://doi.org/10.1089/jpm.2012.0627
6. Blasco PG. A ordem dos fatores altera o produto. Reflexões sobre educação médica e cuidados paliativos. Educación Médica. 2018;19(2):104-14. doi: https://doi.org/10.1016/j.edumed.2016.07.010
7. Head BA, Schapmire TJ, Earnshaw L, Chenault J, Pfeifer M, Sawning S, et al. Improving medical graduates' training in palliative care: advancing education and practice. Adv Med Educ Pract. 2016;7:99-113. doi: https://doi.org/10.2147/AMEP.S94550
8. Conceição MV. Conhecimento sobre cuidados paliativos entre médicos residentes de um hospital universitário [monografia]. Aracaju: Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe; 2017.
9. Frizzo K, Bertolini G, Caron R, Steffani JA, Bonamigo EL. Percepção dos acadêmicos de medicina sobre cuidados paliativos de pacientes oncológicos terminais. Bioethikos. 2013 [citado 2022 Mar 22];7(4):367-75. Disponível em: http://www.saocamilo-sp.br/pdf/bioethikos/155557/a01.pdf
10. Toledo AP, Priolli DG. Cuidados no fim da vida: o ensino médico no Brasil. Rev Bras Educ Med. 2012;36(1):109-17. doi: https://doi.org/10.1590/S0100-55022012000100015
11. Pinheiro TR. Avaliação do grau de conhecimento sobre cuidados paliativos e dor dos estudantes de medicina do quinto e sexto anos. Mundo Saúde. 2010 [citado 2022 Mar 22];34(3):320-6. Disponível em: http://www.saocamilo-sp.br/pdf/mundo_saude/77/320a326.pdf
12. Lemos CF, Barros GS, Melo NC, Amorim FF, Santana AN. Avaliação do Conhecimento em Cuidados Paliativos em Estudantes durante o Curso de Medicina. Rev Bras Educ Med. 2017;41(2):278-82. doi: https://doi.org/10.1590/1981-52712015v41n2RB20160087
13. León MX, Corredor M, Ríos F, Sanabria A, Montenegro M, Gónima E, et al. ¿Qué perciben los estudiantes de medicina sobre sus conocimientos en dolor? Análisis de La situación en Colombia. Med Paliat. 2007;14(1):33-9.
14. Nakazawa Y, Yamamoto R, Kato M, Miyashita M, Kizawa Y, Morita T. Improved knowledge of and difficulties in palliative care among physicians during 2008 and 2015 in Japan: Association with a nationwide palliative care education program. Cancer. 2018;124(3):626-35. doi: https://doi.org/10.1002/cncr.31071
15. Groninger H, Vijayan J. Pharmacologic Management of Pain at the End of Life. Am Fam Physician. 2014 [cited 2022 Mar 22];90(1):26-32. Available from: https://www.aafp.org/afp/2014/0701/p26.html
16. Kraychete DC, Garcia JB, Siqueira JT. Recomendações para uso de opioides no Brasil: Parte IV. Efeitos adversos de opioides. Rev Dor. 2014;15(3):215-23.
17. Cardoso AI, Carvalho CI. Controlo da dor em pacientes oncológicos [dissertação] [Internet]. Porto: Universidade do Porto, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. 2014. [citado 2017 abr 20]. Disponível em: https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/76533/2/32651.pdf
18. Carvalho RT, Parsons HA, eds. Manual de Cuidados Paliativos. 2. ed. São Paulo: Academia Nacional de Cuidados Paliativos; 2012 [citado 2022 Mar 22]. Disponível em: http://biblioteca.cofen.gov.br/wp-content/uploads/2017/05/Manual-de-cuidados-paliativos-ANCP.pdf

19. Stübe M, Cruz CT, Benetti ER, Gomes JS, Stumm EM. Percepções de enfermeiros e manejo da dor de pacientes oncológicos. REME Rev Min Enferm. 2015;19(3):696-710. doi: http://www.dx.doi.org/10.5935/1415-2762.20150053
20. Coelho CB, Yankaskas JR. Novos conceitos em cuidados paliativos na unidade de terapia intensiva. Rev Bras Ter Intensiva. 2017; 29(2):222-30.
21. Seixas AI. Relatórios de Estágio realizado no Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos e no Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, EPE [relatório de estágio]. 2017 [citado 2022 Mar 22]. Disponível em: https://repositorio-aberto.up.pt/handle/10216/130074
22. Von Gunten CF, Gafford E. Treatment of non pain-related symptoms. Cancer J. 2013;19(5):397-404. doi: 10.1097/PPO.0b013e3182a65ecf
23. Quintero OT, Figueiredo MA, Mendes MC, Gonzalez CI, Reyes EJ. Nivel de información sobre cuidados paliativos em médicos residentes. Educ Med Super. 2015;29(1):14-27.

Avaliação de pacientes com insuficiência cardíaca admitidos em hospital secundário

Evaluation of patients with heart failure admitted to a secondary hospital

Henrique José Alvim do Amaral Calaça[1], Lucas Antonio Pereira do Nascimento[1], Carlo Bonasso Filho[1], Rodrigo dos Santos Moraes[2], Maria Luiza Galoro Corradi[2]

RESUMO

Objetivo: Elaborar um perfil clínico e epidemiológico de pacientes com insuficiência cardíaca descompensada, de acordo com a etiologia da descompensação, e analisar o desfecho clínico dentre os diferentes grupos etiológicos encontrados. **Métodos:** Estudo retrospectivo e observacional. Os pacientes foram reunidos em seis grupos, conforme etiologia de descompensação, e comparados de acordo com dados coletados. Realizaram-se verificação por meio da análise de variância e teste exato de Fisher. Obteve-se significância estatística por meio do valor de p <0,10. **Resultados:** Foram analisados 123 prontuários de pacientes admitidos entre 2016 e 2018. A maior causa de descompensação da doença foi a má aderência ao tratamento (32,5%). Além disso, a doença foi responsável por maior tempo de internação (13,5 dias) e número de óbitos (seis). **Conclusão:** Otimizando-se os cuidados e o acompanhamento desses pacientes, pode haver um importante impacto sobre a incidência, as complicações e a frequência de descompensações.

Palavras-chave: Coração; Cardiopatias; Cardiologia; Insuficiência cardíaca; Epidemiologia

ABSTRACT

Objective: To develop a clinical and epidemiological profile of patients with decompensated heart failure according to the etiology of decompensation and to analyze the clinical outcome among the different etiological groups found. **Methods:** This is a retrospective, observational study. Patients were divided in six groups according to etiology of decompensation and were compared according to data collected. Variance analysis and Fisher's exact test were performed. Statistical significance was obtained by means of p-value <0.10. **Results:** We analyzed 123 medical records of patients admitted between 2016 and 2018. The greatest cause of decompensation was the poor adherence to treatment (32.5%). In addition, the disease was responsible for longer hospitalization time (13.5 days) and number of deaths (six). **Conclusion:** Optimizing care and follow-up of these patients can have an important impact on the incidence, complications, and frequency of decompensation.

Keywords: Heart; Heart diseases; Cardiology; Heart failure; Epidemiology

[1] Centro Universitário São Camilo, São Paulo, SP, Brasil.
[2] Serviço de Clínica Médica, Hospital Geral de Carapicuíba, Carapicuíba, SP, Brasil.
Data de submissão: 11/7/2019. **Data de aceite:** 29/7/2019.
Autor correspondente: Henrique José Alvim do Amaral Calaça. Rua Marques de Olinda, 401, apto. 86 – Vila Dom Pedro I. CEP: 04277-000 – São Paulo, SP, Brasil – Tel.: 55 (11) 94213-0593 – E-mail: henrique_calaca@hotmail.com
Fonte de auxílio à pesquisa: nenhuma.
Conflitos de interesse: nenhum.
Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa: parecer consubstanciado 3.172.456.
Contribuição dos autores:
Concepção e delineamento do projeto: HJAAC, LAPN, CBF, RSM e MLGL.
Coleta, análise e interpretação de dados: HJAAC, LAPN, CBF, RSM e MLGL.
Redação e revisão crítica do manuscrito: HJAAC, LAPN, CBF, RSM e MLGL.
Aprovação da versão final do manuscrito a ser publicada: HJAAC, LAPN, CBF, RSM e MLGL.

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) pode ser interpretada como o estágio final da maior parte das doenças que têm como alvo o coração.[1] A história natural da IC possui classicamente duas fases de atividade: a fase crônica, na qual há estabilidade clínica e hemodinâmica na maior parte do tempo; e a aguda, marcada por descompensações e frequentes internações hospitalares, possuindo grande impacto socioeconômico.[2]

Dentre suas principais etiologias, destacam-se a doença isquêmica miocárdica, a hipertensão arterial sistêmica, a doença de Chagas, as cardiopatias hipertrófica, dilatada e restritiva e as valvulopatias.[3]

São considerados fatores de risco para o desenvolvimento de IC o tabagismo, a obesidade, a idade avançada e, inclusive, entidades não cardíacas, como a doença pulmonar obstrutiva crônica, a apneia do sono e o *diabetes mellitus*.[4]

Devido ao grande número de etiologias que resultam em IC,[1] estudos epidemiológicos nacionais são dificultosos e onerosos.[5] No Brasil, os estudos que avaliam de forma compreensiva e prospectiva as características demográficas, clínicas e prognósticas de pacientes admitidos com diagnóstico clínico de IC são escassos.[6]

Atualmente, estima-se que mais de 23 milhões de pessoas em todo o mundo sejam portadoras da doença.[7] De acordo com o Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (Datasus), apenas no ano de 2012 foram registrados 26.694 óbitos por IC no Brasil.[8] Nesse mesmo ano, 21% das 1.137.572 internações hospitalares por doenças do aparelho circulatório foram secundárias à IC. Isso demonstra que, apesar de os dados epidemiológicos brasileiros não serem perfeitamente conhecidos, a IC é uma síndrome de grande importância no cenário da saúde, seja ele o brasileiro ou de outros países.

A transição demográfica pela qual o Brasil perpassa influencia diretamente na prevalência da IC. Dados da atual Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca documentam um aumento da prevalência de acordo com a faixa etária,[7] que progride de 1%, na faixa etária entre 55 a 64 anos, até 17,4%, nos indivíduos acima de 85 anos.[9]

Dados obtidos pelo Datasus referentes ao período de 2017 mostram que, no Estado de São Paulo, do valor total gasto com pacientes que possuem o diagnóstico de IC (R$74.484.871,24), 90% foram empregados em serviços hospitalares. Isso se deve ao fato de que, além dos gastos empregados em uma primeira admissão, quase 50% de todos os pacientes com esse diagnóstico serão readmitidos dentro de 90 dias após a alta hospitalar, aumentando expressivamente os gastos em saúde com esses doentes.[6]

A maior parte dessas readmissões hospitalares se deve a quadros de IC descompensada, necessitando de intervenções terapêuticas imediatas.[1]

Estudo multicêntrico europeu de 2017 envolveu 15.828 pacientes e demonstrou que as principais causas de descompensação aguda e, consequentemente, reinternação são síndrome coronariana aguda, infecção, fibrilação atrial e hipertensão.[10]

A *New York Heart Association* (NYHA) definiu parâmetros que permitem a classificação das insuficiências cardíacas em quatro grupos funcionais (I, II, III e IV), de acordo com a intensidade dos sintomas apresentados pelos pacientes. A classe I refere-se à ausência de sintomas durante atividades cotidianas; a classe II, à sintomatologia desencadeada por atividades rotineiras; a classe III, à sintomatologia desencadeada por atividades menos intensas do que as cotidianas e por pequenos esforços; e, por fim, a classe IV engloba os sintomáticos em repouso.[11] Essa classificação possui boa correlação com o prognóstico e a qualidade de vida de cada paciente.[1]

Existe uma associação entre a classificação funcional da NYHA com os gastos dos serviços de saúde, isto é, quanto mais avançada a classificação, maior será a sintomatologia e pior será seu prognóstico, gerando elevação dos gastos destinados aos cuidados desses pacientes. Acrescenta-se que pacientes com classificações menos favoráveis estão mais suscetíveis a descompensações e reinternações.[7]

Além da classificação funcional, os pacientes são avaliados quanto ao perfil hemodinâmico no momento da admissão. Para essa avaliação, utiliza-se o perfil hemodinâmico de Stevenson, que subdivide os indivíduos em quatro perfis clínico-hemodinâmicos, sendo eles o perfil A (perfusão adequada e ausência de congestão pulmonar – "quente e seco"), perfil B (perfusão adequada e presença de congestão pulmonar – "quente e úmido"), perfil C (perfusão periférica prejudicada e presença de congestão pulmonar – "frio e úmido") e perfil L (perfusão periférica prejudicada e ausência de congestão pulmonar "frio e seco").[12]

Por fim, apesar dos avanços terapêuticos voltados à IC, a doença ainda é considerada grave.[7] De acordo com o estudo de Framinghan, mesmo com todos os recursos empregados na abordagem à doença, a mortalidade ainda chega a 50% em 5 anos a partir de seu diagnóstico.[13,14]

O objetivo deste estudo foi elaborar um perfil clínico e epidemiológico de pacientes com insuficiência cardíaca descompensada, de acordo com a etiologia da descompensação, e analisar o desfecho clínico dentre os diferentes grupos etiológicos encontrados.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo, descritivo e observacional, envolvendo 131 pacientes com IC admitidos no período de janeiro de 2016 a janeiro de 2018 no Hospital Geral de Carapicuíba (HGC), no estado de São Paulo.

A avaliação foi realizada mediante a consulta de prontuários dos pacientes que foram admitidos no período referido.

O HGC presta atendimento de média complexidade a munícipes da região abrangida pelo Departamento Regional de Saúde (DRS) I, constituída por uma população estimada em 500 mil habitantes.

O HGC tinha 241 leitos, sendo 20 de unidade de terapia intensiva (UTI) de adultos, 13 leitos de UTI neonatal e seis de UTI pediátrica. Contava com pronto-socorro referenciado, maternidade de alto risco, serviço de hemodiálise e ambulatório de especialidades médicas. Foi acreditado pela Organização Nacional de Acreditação (ONA) nível II, em 2013, sendo reacreditado em maio de 2018. Trata-se de hospital de ensino desde 2010, administrado por Organização Social de Saúde (OSS), constituindo campo de estágio para o curso de medicina do Centro Universitário São Camilo.

Foram incluídos pacientes que atenderam aos seguintes critérios: admitidos com Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CIDs) de Insuficiência Cardíaca (I.50), Insuficiência Cardíaca Congestiva (I.50.0) e Insuficiência Cardíaca Não Especificada (I.50.9) ou que receberam algum desses diagnósticos durante a internação hospitalar, independentemente do perfil hemodinâmico e da classe funcional, de ambos os sexos e idade maior que 18 anos, no período de janeiro de 2016 a janeiro de 2018, totalizando 132 pacientes.

Foram excluídos deste estudo pacientes pediátricos (menores de 18 anos de idade), que não possuíam o diagnóstico de IC, IC congestiva ou IC não especificada e prontuários incompletos (com mais de quatro variáveis ausentes), totalizando nove pacientes.

Todos os prontuários eletrônicos dos pacientes incluídos foram avaliados a partir das seguintes variáveis: sexo, idade, etiologia primária da IC, fatores desencadeantes da descompensação, comorbidades associadas e tempo de internação. Foram ainda avaliados de acordo com o perfil hemodinâmico de Stevenson e classificação funcional da NYHA.

Laboratorialmente, realizou-se análise dos valores séricos de hemoglobina, hematócrito, ureia, creatinina (clearance de creatinina) e proteína C-reativa, colhidos na admissão do paciente no serviço. Também foram incluídos os valores de pressão arterial sistólica e diastólica e de frequência cardíaca dos pacientes desde a admissão no serviço.

Por fim, as principais etiologias de descompensação de IC foram separadas em seis grandes grupos: má aderência ao tratamento medicamentoso, causas infecciosas, síndrome coronariana aguda, crises hipertensivas, arritmias e causas não identificáveis.

O estudo foi avaliado e aprovado pelo Cômite de Ética e Pesquisa, conforme parecer consubstanciado de número 3.172.456.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada pelo *software* Stata, versão 15,1. A análise de dados foi feita por meio da análise de variância (Anova) e do teste exato de Fisher, considerando significância estatística por meio do valor de $p<0,10$, levando em consideração a comparação entre os seis grupos etiológicos.

A descrição da amostra foi realizada segundo média e desvio-padrão para variáveis quantitativas e frequência absoluta e relativa para qualitativas. A descrição inicial teve como intuito descrever características da amostra total; em um segundo momento, foi realizada descrição aprofundada, considerando diferenças de acordo com a causa da internação.

Para verificar fatores associados à internação por má adesão medicamentosa e por infecção, foram propostos dois modelos de regressão logística não ajustado, ou seja, modelos simples que não consideram independência das variáveis. Essa opção foi tomada considerando o tamanho amostral. Nesse momento, considerou-se significante valor de $p<0,05$.

RESULTADOS

Foram avaliados 123 prontuários eletrônicos de pacientes atendidos em nosso serviço. A média de idade da amostra estudada foi de 68±10 anos, sendo 61,79% do sexo feminino.

A pressão arterial média apresentada na admissão foi de 141,23mmHg na pressão arterial sistólica e 84mmHg na pressão arterial diastólica. A frequência cardíaca média na admissão foi de 88bpm.

Em relação à presença de IC prévia à descompensação, 121 pacientes já tinham esse diagnóstico (98,37%), e dois pacientes não possuíam (1,63%).

De acordo com a classificação funcional da NYHA, a classe funcional mais frequente foi a III, com 60 pacientes (49,2%), seguida da classe II, com 40 pacientes (32,8%), da classe IV, com 18 pacientes (14,8%), e, por último, quatro pacientes (3,3%) com classe funcional I.

A partir do perfil hemodinâmico de Stevenson, o perfil com maior número de indivíduos foi o B, abrangendo 103 pacientes (84,4%), seguido do C, com 14 pacientes (11,5%), do A, com quatro pacientes (3,3%), e do L, o qual obteve apenas um paciente (0,8%). Não houve diferença estatística entre os grupos (p<0,10).

A fração de ejeção média dos pacientes a partir de análise do ecocardiograma transtorácico foi de 38,3%.

Considerando as etiologias de descompensação, observou-se, como causa mais frequente, a má adesão medicamentosa (32,5%), seguida de causas não identificáveis (31,7%). O grupo "etiologias infecciosas" correspondeu a 20 pacientes (16,26%), síndrome coronariana aguda a 11 pacientes (8,94%), arritmias a sete pacientes (5,69%) e, por último, crises hipertensivas a seis pacientes (4,88%).

Em relação ao desfecho clínico da internação hospitalar, 114 indivíduos (92,7%) obtiveram alta hospitalar com melhora clínica, enquanto nove pacientes (7,3%) foram a óbito durante o período de internação (Tabela 1).

Uma vez que as causas de descompensação da IC foram divididas em grandes grupos, tornou-se possível avaliar diferentes parâmetros referentes a cada um desses grupos. O grupo com má adesão medicamentosa destacou-se por ter apresentado o maior tempo de internação hospitalar (13,5 dias) e o maior número de óbitos (seis óbitos) dentre todos os outros grupos. Além disso, esse foi o grupo com sintomatologia mais significativa, conforme observado pelo número de pacientes classificados como NYHA III e IV (23 e 5, respectivamente). O número de pacientes incluídos nessa classificação da NYHA foi muito superior ao encontrado nos demais grupos da pesquisa. Esse também foi o grupo a apresentar as mais elevadas médias de proteína C-reativa (39,2).

Avaliando-se a fração de ejeção como parâmetro isolado, identifica-se maior comprometimento no grupo de pacientes descompensados por síndrome coronariana aguda.

O grupo crise hipertensiva deteve os maiores valores de pressão arterial sistólica e diastólica (193,1mmHg e 113,7mmHg, respectivamente). Além disso, os integrantes desse grupo apresentaram maior valor médio de frequência cardíaca na admissão (101,3bpm). Por outro lado, foi o grupo a apresentar os menores valores de hemoglobina e de hematócrito (11,4 e 36,3, respectivamente).

Em relação aos índices pressóricos e de frequência cardíaca, nota-se que o grupo etiologias infecciosas apresentou os menores valores de pressão arterial sistólica (135,2mmHg) e diastólica (78mmHg), assim como os de frequência cardíaca (78,4bpm).

Por fim, o grupo arritmias apresentou o menor tempo de internação hospitalar (6 dias), seguido de crise hipertensiva (7 dias) e etiologias infecciosas (7,9 dias) (Tabela 2).

Por meio de modelos de regressão logística foi possível observar que pacientes internados por má adesão medicamentosa apresentaram chance de ficar internado por mais de 10 dias 2,56 maior que pacientes internados por outras causas (Tabela 3).

DISCUSSÃO

A descompensação da IC é um grande problema de saúde pública, sendo importante fator de morbidade e mortalidade dos pacientes, gerando a necessidade de uma avaliação abrangente dessa patologia e de suas peculiaridades.

Sabe-se que a prevalência de IC é diretamente proporcional à faixa etária, sendo mais comum a partir de 60 anos de idade.[15] Neste estudo, encontrou-se média de idade de 68 (±10 anos), coincidindo com os resultados encontrados em outros estudos.[7,13,16]

Tabela 1. Características de pacientes admitidos com diagnóstico principal de insuficiência cardíaca

Total de pacientes*	123 (100)
Idade	68,17±10,68
Sexo	
Feminino	76 (61,79)
Masculino	47 (38,21)
Pressão arterial sistólica na admissão	141,23±32,37
Pressão arterial diastólica na admissão	84,04±18,42
Frequência cardíaca na admissão	88 (22,84)
IC prévia	
Não	2 (1,63)
Sim	121 (98,37)
NYHA	
I	4 (3,3)
II	40 (32,8)
III	60 (49,2)
IV	18 (14,8)
Perfil	
A	4 (3,3)
B	103 (84,4)
C	14 (11,5)
L	1 (0,8)
Fração de ejeção	38,3±10,1
Causa	
Má adesão medicamentosa	40 (32,52)
Etiologias infecciosas	20 (16,26)
Síndrome coronariana aguda	11 (8,94)
Crise hipertensiva	6 (4,88)
Arritmias	7 (5,69)
Causas não identificáveis	39 (31,71)
Evolução clinica	
Alta ou melhora	114 (92,7)
Óbito	9 (7,3)

*n=123.
Resultados expressos por n (%) ou média ± desvio-padrão.
IC: insuficiência cardíaca; NYHA: *New York Heart Association*.

Assim como o observado em estudos internacionais, o sexo feminino possui a maior representatividade dentre as internações hospitalares por IC.[6,15-19]

Um ponto importante a ser abordado é o fato de que 98,37% dos pacientes possuíam o diagnóstico de IC previamente à descompensação. Esse dado corrobora o de que a IC é uma doença de elevada prevalência e principalmente influenciada por comorbidades, sejam elas cardiovasculares ou não.[6,20,21] Por exemplo, estudo evidencia relação positiva entre o nível socioeconômico como preditor independente para novas internações. Esse achado pode ser aplicado para a população de nosso estudo que, por apresentar baixo nível socioeconômico, esteve exposta a maiores fatores de risco que contribuíram para o desenvolvimento de IC.[22]

Além da significativa prevalência, a IC apresenta alta morbimortalidade, que, durante seu curso, evolui com piora progressiva da qualidade de vida e dos sintomas, aumentando o número de internações hospitalares por descompensações da doença.[23] Estudos demonstram que, após a alta hospitalar, cerca de 30% dos pacientes são reinternados pela doença em 30 dias e até 50% em 90 dias.[24,25] Por conta das reinternações, até 25% dos pacientes morrem nos 3 primeiros meses de seguimento.[25]

Pacientes portadores de IC são classificados de acordo com a NYHA e o perfil hemodinâmico. Observando o perfil clínico das admissões deste estudo e considerando-se a classificação da NYHA, é possível afirmar que os pacientes avaliados se apresentavam, em sua maioria, com importante sintomatologia prévia, visto que se enquadravam-se majoritariamente nas classes III e IV. Esses achados concordam com outros estudos e justificam-se, visto que pacientes que apresentem sintomatologias mais exuberantes são mais propensos a descompensações.[19,26]

Tabela 2. Relação entre etiologias da descompensação e parâmetros demográficos, clínicos e laboratoriais observados

Variáveis	Má adesão medicamentosa	Etiologias infecciosas	Síndrome coronariana aguda	Crise hipertensiva	Arritmias	Não identificaveis	Valor de p
Idade	69,4±9,6	66,8±10,1	66,9±12,8	58,5±17,8	70 (6,7)	69,2±10,4	0,262
Sexo							
Feminino	27 (35,5)	12 (15,8)	6 (7,9)	5 (6,6)	3 (3,9)	23 (30,3)	0,687
Masculino	13 (27,7)	8 (17)	5 (10,6)	1 (2,1)	4 (8,5)	16 (34)	
Pressão arterial sistólica na admissão	141,7±29,7	135,2±28	147,7±32,3	193,1±13,14	184 (30,9)	136,3±32,5	0,005
Pressão arterial diastólica na admissão	84,6±14,9	78,3±19	84,3±16,3	113,7±4,9	109,4±13,8	81,9±19,8	0,006
Frequência cardíaca na admissão	91,9±22,5	78,4±19,1	84,1±7,7	101,3±42,4	89,7±24,5	87,7±23	0,213
Perfil							
A	1 (25)	0	0	0	0	3±75	0,226
B	35 (34)	19±18,5	7±6,8	4 (3,9)	7 (6,8)	31 (30,1)	
C	3 (21,4)	1 (7,1)	4 (28,6)	2 (14,3)	0	4 (28,6)	
L	1 (100)	0	0	0	0	0	
Fração de ejeção	38,2±8,5	35,7±10,1	34,7±7,6	42,2±17,1	42,3±8,2	39,4±11,6	0,439
Hemoglobina	13 (2,1)	14,1±2,2	15,2±7,6	11,4±2,3	12,6±2,2	12,6±2,2	0,063
Hematócrito	40 (6,3)	43,2±7	38,6±5,8	36,3±5,6	39±6,9	38,6±7,1	0,131
PCR	39,2±56,3	16 (18,9)	35,8±65,3	25 (48,8)	19,2±12,8	31,5±38,1	0,564
NYHA*							
I	1 (25)	0	0	2 (50)	1 (25)	0	0,135
II	11 (27,5)	6 (15,0)	4 (10,0)	0	2 (5,0)	17 (42,5)	
III	23 (38,3)	10 (16,7)	4 (6,7)	3 (5,0)	3 (5,0)	17 (28,3)	
IV	5 (27,8)	4 (22,2)	3 (16,7)	1 (5,6)	1 (5,6)	4 (22,2)	
Média do tempo de internação	13,5±9,5	7,9±6,2	8,2±5,6	7 (4,9)	6 (4,5)	9,8±8,2	0,037
Evolução clínica							
Alta ou melhora	34 (29,8)	20 (17,5)	9 (7,9)	5 (4,4)	7 (6,1)	39 (34,2)	0,018
Óbito	6 (66,7)	0	2 (22,2)	1 (11,1)		0	

Resultados expressos por n (%) ou média ± desvio-padrão.
IC: insuficiência cardíaca; PCR: proteína C-reativa; NYHA: *New York Heart Association.*

Tabela 3. Fatores associados à internação hospitalar por má adesão medicamentosa e por etiologia infecciosa (analisados distintamente) em pacientes com insuficiência cardíaca crônica.

	Má adesão medicamentosa		Etiologia infecciosa	
	RC	Valor de p	RC	Valor de p
Idade, anos				
<59	Ref		Ref	
60 ou mais	1,8	0,284	0,85	0,788
Sexo*				
Feminino	1,44	0,367	0,91	0,857
Masculino	Ref		Ref	
Pressão arterial sistólica				
<120	Ref		Ref	
≥120	1,68	0,312	1,54	0,52
Pressão arterial diastólica				
<80	Ref		Ref	
≥80	1,35	0,447	0,61	0,313
Frequência cardíaca, variação média	1,01	0,196	0,97	0,04
Perfil				
A	Ref		Ref	
B	1,54	0,711	2,94	0,313
C	0,82	0,88	-	
Fração de ejeção				
<49%	Ref		Ref	
41-49%	1,32	0,699	2,71	0,386
>41%	1,33	0,659	2,46	0,403
Hemoglobina				
≥15	Ref		Ref	
<15	0,74	0,55	0,4	0,101
Hematócrito				
≥37	Ref		Ref	
<37	1,12	0,781	0,27	0,045
PCR				
<5	Ref		Ref	
≥5	1,22	0,731	0,81	0,767
NYHA*				
I	Ref			
II	1,14	0,915		
III	1,86	0,599		
IV	1,15	0,91		
Número de óbitos				
Alta ou melhora	Ref			
Óbito	4,71	0,035		
Tempo de internação, dias				
<10	Ref		Ref	
10 ou mais	2,56	0,018	0,86	0,694

*Devido à distribuição amostral, não é possível observar diferenças segundo infecção.
RC: razão de chance; Ref: valor de referência; PCR: proteína C-reativa; NYHA: *New York Heart Association*.

Já em relação ao perfil hemodinâmico de Stevenson, verificou-se, neste estudo, que a maioria dos pacientes encontrava-se em estados de congestão pulmonar com perfusão periférica adequada. Esse cenário coincide com o observado em outros estudos.[6,12,27-29] É importante acrescentar que pacientes que se apresentam com elevada congestão tendem a ter maior risco de morte e também mais episódios de descompensação, tornando essencial que o médico saiba reconhecer e tratar pacientes neste estado.[30]

Avaliando as diferentes causas responsáveis pela descompensação da IC, a má aderência medicamentosa destaca-se como principal etiologia, sendo encontrada, nesta observação, em 32,5% dos casos. Esse dado concorda com importante estudo que avaliou as etiologias mais frequentes de descompensação de IC, no qual a má aderência medicamentosa foi responsável por 30% dos casos.[6] Além disso, observou-se que, dentre todas as etiologias, esse foi o grupo em que os pacientes apresentaram maior sintomatologia e tempo de internação e mais óbitos.

É fundamental perceber a importância que a má adesão medicamentosa possui sobre a IC, uma vez que, ao aumentar a morbimortalidade, incide diretamente sobre os gastos em saúde. A dimensão do problema é ainda mais notável quando se consideram dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), que relatam que aproximadamente 50% dos pacientes portadores de doenças crônicas não tomam os medicamentos conforme prescrição médica.[31]

De acordo com estudos e diretrizes, existem três grandes fatores responsáveis pela falta de adesão terapêutica.[6,16,31] Esses fatores podem ser relacionados aos pacientes (abandono por efeito colaterais e subestimação do tratamento), aos profissionais de saúde (prescrição incorreta dos medicamentos, instrução ineficiente ao paciente, comunicação ineficaz quanto aos efeitos adversos e prestação do cuidado por diferentes médicos) e, por fim, ao próprio sistema de saúde (dificuldade de acesso às medicações, falta de acompanhamento longitudinal e limitação do tempo de consultas).[31]

Na maior parte dos casos, atribui-se a falta de aderência ao paciente. Entretanto, esse conceito é equivocado, visto que até metade dos pacientes não recebe orientações corretas sobre o uso das medicações.[6] Além disso, segundo um dos maiores levantamentos de IC aguda já realizados no mundo, apenas 24% dos pacientes internados por IC descompensada são instruídos de maneira adequada na alta hospitalar.[16]

Ainda sobre o tema, foi demonstrado que, em até 40% dos casos, há um desacordo entre as condutas médicas e o recomendado pelas diretrizes relacionadas ao manejo da IC.[6]

Por fim, dada a importância da adequada terapêutica medicamentosa, a atual Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca recomenda que pacientes internados por IC descompensada tenham seguimento clínico especializado após a alta hospitalar.[7] Propõem-se que esses retornos sejam realizados em até 2 semanas, mas admite-se que cada instituição se adeque à sua realidade visando sempre ao melhor seguimento possível.[7] A diretriz ainda reforça que devem ser realizadas atividades que, além de facilitar o acesso ao sistema de saúde, promovam aconselhamento financeiro e emocional ao paciente, aprimorando os índices educacionais sobre doença.[7]

CONCLUSÃO

As estatísticas e as discussões apresentadas reforçam a necessidade de aprimorar os cuidados relacionados à prevenção e ao manejo da insuficiência cardíaca, sendo mandatória a criação de estratégias eficazes que visem melhorar qualitativamente o atendimento e o acompanhamento dos pacientes.

A educação dos pacientes deve ser ativamente abordada, dada a grande representatividade da má adesão ao tratamento como causa de descompensação da doença.

Por esses motivos, deve-se compreender que a terapêutica da doença não ocorre apenas em âmbito hospitalar, como também depende de uma equipe interdisciplinar, com abordagem longitudinal de todos os fatores de risco relacionados ao surgimento e à evolução da doença.

Otimizando-se os cuidados e o acompanhamento desses pacientes, pode haver um importante impacto na incidência da doença, em suas complicações e na frequência de descompensações. Dessa forma, haverá uma diminuição na morbimortalidade, nos gastos em saúde e, ainda mais importante, um aprimoramento da qualidade de vida dos portadores de insuficiência cardíaca.

Por se tratar de estudo realizado em hospital geral de ensino vinculado ao Curso de Medicina do Centro Universitário São Camilo e Residência Médica do Sistema Único de Saúde de São Paulo, propõe-se, baseando-se nos resultados encontrados e discutidos, que os pacientes internados por insuficiência cardíaca sejam avaliados precocemente por equipe interdisciplinar, contribuindo com o ensino e a educação de alunos e médicos residentes em participarem ativamente da assistência e da instrução do paciente e familiares durante o planejamento terapêutico e de alta, além do seguimento ambulatorial após a saída do paciente do hospital.

REFERÊNCIAS

1. Bocchi EA, Braga FG, Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, et al. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. Arq Bras Cardiol. 2009;93(1):3-70.
2. Villacorta H, Rocha N, Cardoso R, Gaspar S, Maia ER, Bonates T, et al. Evolução intra-hospitalar e seguimento pós-alta de pacientes idosos atendidos com insuficiência cardíaca congestiva na unidade de emergência. Arq Bras Cardiol. 1998;70(3):167-71. doi: https://doi.org/10.1590/S0066-782X1998000300005
3. Bittencourt M, Ribeiro FC, Rocha RM, Albuquerque DC. Importância do Diagnóstico Etiológico na Insuficiência Cardíaca Idiopática. :3.
4. Mentz RJ, Felker GM. Noncardiac comorbidities and acute heart failure patients. Heart Fail Clin. 2013;9(3):359-67, vii. doi: https://doi.org/10.1016/j.hfc.2013.04.003
5. Lessa I. Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica e da insuficiência cardíaca no Brasil. Rev Bras Hipertens. 2001;8(4):383-92.
6. Albuquerque DC, Souza Neto JD, Bacal F, Rohde LE, Bernardez-Pereira S, Berwanger O, et al. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. Arq Bras Cardiol. 2015;104(6). doi: https://doi.org/10.5935/abc.20150031
7. Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca, Rohde LE, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. Arq Bras Cardiol. 2018;111(3):436-539. doi: https://doi.org/10.5935/abc.20180190. Erratum in: Arq Bras Cardiol. 2019;112(1):116. PMID: 30379264.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Informações de Saúde. Datasus. Mortalidade – Brasil. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2022 [citado 2022 Fev 18]. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def
9. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. Eur Heart J. 2004;25(18):1614-9. doi: https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.06.038
10. Arrigo M, Gayat E, Parenica J, Ishihara S, Zhang J, Choi DJ, et al.; GREAT Network. Precipitating factors and 90-day outcome of acute heart failure: a report from the intercontinental GREAT registry. Eur J Heart Fail. 2017;19(2):201-8. doi: https://doi.org/10.1002/ejhf.682
11. American Heart Association (AHA). Classes of Heart Failure. [cited 2022 Feb 14]. Available from: https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/what-is-heart-failure/classes-of-heart-failure
12. Montera MW, Almeida RA, Tinoco EM, Rocha RM, Moura LZ, Rea-Neto A. II Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Aguda. Arq Bras Card. 2008;93(3 suppl):2-65. doi: https://doi.org/10.1590/S0066-782X2009001900001
13. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. J Am Coll Cardiol. 1993;22(4 Suppl A):6A-13A. doi: https://doi.org/10.1016/0735-1097(93)90455-a
14. Tavares LR, Victer H, Linhares JM, Barros CM, Oliveira MV, Pacheco LC, et al. Epidemiologia da insuficiência cardíaca descompensada em Niterói: Projeto EPICA-Niterói. Arq Bras Cardiol. 2004;82(2):121-4. doi: https://doi.org/10.1590/S0066-782X2004000200003
15. Barretto AC, Nobre MR, Wajngarten M, Canesin MF, Ballas D, Serro-Azul JB. [Heart failure at a large tertiary hospital of São Paulo]. Arq Bras Cardiol. 1998;71(1):15-20. Portuguese. doi: https://doi.org/10.1590/s0066-782x1998000700004
16. Fonarow GC; ADHERE Scientific Advisory Committee. The Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE): opportunities to improve care of patients hospitalized with acute decompensated heart failure. Rev Cardiovasc Med. 2003;4 Suppl 7:S21-30. PMID: 14668697.
17. Nogueira PR, Rassi S, Corrêa Kde S. Epidemiological, clinical e therapeutic profile of heart failure in a tertiary hospital. Arq Bras Cardiol. 2010;95(3):392-8. doi: https://doi.org/10.1590/s0066-782x2010005000102

18. Barretto AC, Wajngarten M, Serro-Azul JB, Pierri H, Nussbacher A, Gebara OC. [Medical treatment of heart failure at a tertiary hospital of São Paulo]. Arq Bras Cardiol. 1997;69(6):375-9. Portuguese. doi: https://doi.org/10.1590/s0066-782x1997001200002
19. Grupo de Trabajo de Insuficiencia Cardiaca de la Sociedad Espanola de Medicina Interna (SEMI). [Heart failure in internal medicine departments]. Med Clin (Barc). 2002;118(16):605-10. Spanish. PMID: 12028912.
20. Mangini S, Silveira FS, Silva CP, Grativvol PS, Seguro LF, Ferreira SM, et al. Decompensated heart failure in the emergency department of a cardiology hospital. Arq Bras Cardiol. 2008;90(6):400-6. doi: https://doi.org/10.1590/s0066-782x2008000600008
21. Muzzarelli S, Leibundgut G, Maeder MT, Rickli H, Handschin R, Gutmann M, et al.; TIME-CHF Investigators. Predictors of early readmission or death in elderly patients with heart failure. Am Heart J. 2010;160(2):308-14. doi: https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.05.007
22. Philbin EF, Dec GW, Jenkins PL, DiSalvo TG. Socioeconomic status as an independent risk factor for hospital readmission for heart failure. Am J Cardiol. 2001;87(12):1367-71. doi: https://doi.org/10.1016/s0002-9149(01)01554-5
23. Krumholz HM, Parent EM, Tu N, Vaccarino V, Wang Y, Radford MJ, et al. Readmission after hospitalization for congestive heart failure among Medicare beneficiaries. Arch Intern Med. 1997;157(1):99-104. PMID: 8996046.
24. Wray NP, Ashton CM, Kuykendall DH, Petersen NJ, Souchek J, Hollingsworth JC. Selecting disease-outcome pairs for monitoring the quality of hospital care. Med Care. 1995;33(1):75-89. doi: https://doi.org/10.1097/00005650-199501000-00007
25. Gooding J, Jette AM. Hospital readmissions among the elderly. J Am Geriatr Soc. 1985;33(9):595-601. doi: https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1985.tb06315.x
26. Serrano AV, Hernandez GG. Características clínicas y epidemiológicas de la insuficiencia cardiaca en el Hospital Universitario Ramón Gonzalez Valencia de Bucaramanga, Colombia. Salud UIS. 2004 [cited 2022 Feb 14];36(3). Available from: https://revistas.uis.edu.co/index.php/revistasaluduis/article/view/629
27. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. J Am Coll Cardiol. 2003;41(10):1797-804.
28. Shah MR, Hasselblad V, Stinnett SS, Gheorghiade M, Swedberg K, Califf RM, et al. Hemodynamic profiles of advanced heart failure: association with clinical characteristics and long-term outcomes. J Card Fail. 2001;7(2):105-13. doi: https://doi.org/10.1054/jcaf.2001.24131
29. Llorens P, Martín-Sánchez FJ, González-Armengol JJ, Herrero P, Jacob J, Álvarez AB, et al. Perfil clínico del paciente con insuficiencia cardiaca aguda atendido en los servicios de urgencias: Datos preliminares del Estudio EAHFE Emergencias. 2008 [cited 2022 Feb 14];20(3):154-63. Available from: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-66546
30. Gheorghiade M, Filippatos G, De Luca L, Burnett J. Congestion in acute heart failure syndromes: an essential target of evaluation and treatment. Am J Med. 2006;119(12 Suppl 1):S3-S10. doi: https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.09.011
31. Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? Mayo Clin Proc. 2011;86(4):304-14. doi: https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0575

Adesão ao tratamento e qualidade de vida em população diabética admitida em serviço público

Adherence to treatment and quality of life in a diabetic population admitted to a public service facility

Sarah Stoffel Dal Ri[1], Cláudia Meurer Souza[1], Betine Pinto Moehlecke Iser[1]

RESUMO

Objetivo: Avaliar a adesão ao tratamento e a qualidade de vida de pacientes diabéticos e identificar características epidemiológicas e da doença relacionadas. **Métodos:** Estudo transversal realizado com 98 pacientes diabéticos em acompanhamento. Foram aplicados: um questionário sociodemográfico; o *Diabetes Quality of Life* na versão brasileira, para avaliar qualidade de vida, e o teste Morisky-Green-Levine, para checar a adesão ao tratamento. O nível de significância adotado foi de 5%. **Resultados:** A maioria (87,8%) dos pacientes apresentou boa qualidade de vida. O escore médio de qualidade de vida foi de 2,2. Existência de complicações, uso de insulina e má adesão ao tratamento foram fatores associados à pior qualidade de vida. A boa adesão ao tratamento (58,2%) foi associada à boa qualidade de vida (p<0,001). **Conclusão:** A boa adesão ao tratamento está relacionada à boa qualidade de vida. Deve-se enfatizar a importância da adesão ao tratamento para prevenção de possíveis complicações e manutenção da qualidade de vida.

Descritores: *Diabetes mellitus*; Adesão à medicação; Qualidade de vida; Estudos transversais

ABSTRACT

Objective: To evaluate adherence to treatment and quality of life of diabetic patients and to identify related epidemiological and disease characteristics. **Methods:** Cross-sectional study conducted with 98 diabetic patients undergoing treatment. A socio-demographic questionnaire, the Diabetes Quality of Life in the Brazilian version (to measure quality of life) and the Morisky-Green-Levine test (to check adherence to treatment) were applied. The level of significance was set at 5%. **Results:** Most patients (87.8%) showed good quality of life. The mean score of quality of life was 2.2. The existence of complications, insulin use, and poor treatment adherence were factors associated with worse quality of life. Good adherence to treatment, (58.2%) was associated with good quality of life (p<0.001). **Conclusion:** Satisfactory treatment adherence is associated with good quality of life. The importance of adherence to treatment to prevent possible complications and maintain quality of life shall be emphasized.

Keywords: Diabetes mellitus; Medication adherence; Quality of life; Cross-sectional studies

[1] Universidade do Sul de Santa Catarina, Tubarão, SC, Brasil.

Data de submissão: 04/05/2020. **Data de aceite:** 08/05/2020.

Autor correspondente: Betine Moehlecke Iser. Universidade do Sul de Santa Catarina, Avenida José Acácio Moreira, 789 – Dehon. CEP: 88704-900 – Tubarão, SC, Brasil – Tel.: 55 (48) 3279-1167– E-mail: betine.iser@unisul.br

Fonte de auxílio à pesquisa: nenhuma.

Conflitos de interesse: nenhum.

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa: aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Sul de Santa Catarina, parecer consubstanciado 12.087.4.01.III (modelo anterior à Plataforma Brasil).

Artigo fruto de Trabalho de Conclusão de Curso de Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina, Tubarão, SC, Brasil.

Contribuição dos autores:

Concepção e delineamento do projeto: SSDR e BPMI.

Coleta, análise e interpretação de dados: SSDR, CMS e BPMI.

Redação e revisão crítica do manuscrito: SSDR, CMS e BPMI.

Aprovação da versão final do manuscrito a ser publicada: SSDR, CMS e BPMI.

INTRODUÇÃO

O *diabete mellitus* (DM) é uma doença que tem como caracterização a glicemia sanguínea cronicamente elevada. Se essa hiperglicemia não for controlada, pode levar ao aparecimento de doenças macrovasculares, microvasculares e neuropáticas como complicação do DM. As doenças microvasculares incluem a retinopatia e a nefropatia. Já as complicações macrovasculares podem envolver o infarto agudo do miocárdio, o acidente vascular cerebral (AVC) e a insuficiência vascular periférica. Essa hiperglicemia é o resultado de defeitos na ação da insulina, na secreção de insulina ou em ambas.[1]

A ocorrência do DM cresce no Brasil e no mundo. O atlas mundial do DM, lançado em 2017, aponta que há 425 milhões de pessoas vivendo com a doença em todo o mundo, com expectativa de alcançar 629 milhões em 2045. No Brasil, foram apontados 12,5 milhões de indivíduos entre 20 e 79 anos de idade com DM. Além disso, o país ocupa o quinto lugar entre os dez países com maior número de diabéticos sem diagnóstico,[2] o que demonstra que o DM é um grande problema para a saúde brasileira.

O DM aumenta significativamente o risco de desenvolver múltiplas complicações micro e macrovasculares, e os riscos para essas complicações podem ser reduzidos com cuidado intensivo, compreensão do DM e seu tratamento.[1] A não adesão ao tratamento das drogas prescritas para a população diabética leva ao declínio da eficácia das medicações e a um mau controle de sua glicemia. Decorrente disso, há incidência de mais riscos para complicações agudas e crônicas que podem levar a internações hospitalares desnecessárias.[3]

O sucesso desses esforços de melhoria da qualidade de tratamento depende, em parte, de quanto os pacientes estão dispostos ou não a tomar múltiplas medicações, que compreendem o tratamento integral do DM. A vontade de adotar esses cuidados está suscetível a suas percepções dos efeitos relativos à qualidade de vida em complicações e ao tratamento.[4]

Tem sido sugerido que a adesão ao tratamento medicamentoso e a qualidade de vida estão relacionadas, embora alguns resultados contraditórios tenham ocorrido.[5] Algumas dessas discrepâncias podem ser explicadas pela dificuldade de diferentes métodos ou instrumentos usados para análise de adesão ao tratamento.

A qualidade de vida pode ser denominada como uma avaliação que pode envolver aspectos físicos, emocionais, psicológicos e de bem-estar do indivíduo. Também pode incluir fatores econômicos, aspectos religiosos e relações sociais. Pacientes portadores de doenças crônicas, especialmente DM, têm menor qualidade de vida do que adultos saudáveis.[6]

A qualidade de vida do diabético pode ser influenciada por diversos fatores, que incluem sexo, idade, obesidade, tipo de tratamento para controle do DM e presença de complicações.[7] Além disso, quanto piores as complicações crônicas, pior a qualidade de vida dos pacientes portadores de DM.[6] É importante medir a qualidade de vida dos pacientes diabéticos por meio de instrumentos específicos, para que se possam transformar conceitos subjetivos em dados a serem observados, analisados e quantificados.[8]

Um instrumento para a medição da qualidade de vida é o questionário *Diabetes Quality of Life*, que foi traduzido e validado para aplicação em diabéticos tipo 1 e 2 em crianças e adultos no Brasil pela Universidade Federal do Paraná e consiste em 46 perguntas que envolvem satisfação, impacto, preocupações sociais/vocacionais e preocupações relacionadas ao DM. As respostas são organizadas em uma escala Likert de cinco pontos e, quanto mais perto de um as respostas ficarem, melhor a qualidade de vida do paciente.[9]

Para verificar a adesão ao tratamento, um teste que pode ser utilizado é o de Morisky-Green-Levine, validado e testado no Brasil por Prado Júnior. O teste consiste em quatro perguntas com respostas dicotômicas, sendo o paciente considerado aderente ao tratamento quando responde negativamente às questões apresentadas.[10]

Tendo em vista que a qualidade de vida dos pacientes diabéticos se relaciona tanto com dados epidemiológicos quanto com a adesão ao tratamento,[5] o objetivo deste estudo foi avaliar a adesão ao tratamento e a qualidade de vida dos pacientes diabéticos em acompanhamento em um serviço público e identificar características epidemiológicas e da doença relacionadas.

MÉTODOS

O estudo foi observacional e de delineamento transversal. Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Sul de Santa Catarina (protocolo 12.087.4.01.III). Todos os participantes do estudo leram e assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido anteriormente à realização da entrevista. O acesso aos prontuários foi autorizado pelo guardião legal deles (presidente da associação) mediante assinatura do Termo de Autorização para Uso de Prontuários.

Participaram do estudo 98 pacientes diabéticos (tipos 1 e 2) em acompanhamento na Associação Riograndense de Apoio ao Diabético (ARAD), um serviço público e de adesão voluntária da cidade de Novo Hamburgo (RS). Foram incluídos pacientes que tinham sido atendidos pelo menos três vezes entre os anos de 2010 e 2011, na ARAD, com 18 anos de idade. Foram excluídos

pacientes que não tinham capacidade de responder ao questionário por alguma deficiência neurológica ou psiquiátrica.

Os pacientes foram entrevistados em reuniões da ARAD realizadas semanalmente. Inicialmente, foi aplicado um questionário para coleta de dados sociodemográficos, seguido do questionário sobre adesão ao tratamento[10] e do DQOL-Brasil.[9]

A qualidade de vida dos pacientes foi apresentada como uma média a partir dos escores resultantes das questões aplicadas, variando de um a cinco. Quanto maior a média (escore mais próximo de cinco), pior a qualidade de vida. Em seguida, foi proposta uma categorização dos resultados, considerando-se boa qualidade de vida quando a média do escore da qualidade de vida se mantivesse entre um e dois; moderada qualidade de vida quando a média fosse entre três e 3,9 e qualidade de vida ruim se a média se apresentasse entre quatro e cinco. Os dados foram digitados em planilha do Microsoft Excel 2010 e, posteriormente, analisados nos programas Epi-Info™, versão 3.5.3, e Stata 11.

A análise descritiva foi feita por meio da média e do desvio-padrão e/ou mediana e intervalo, para as variáveis quantitativas, e frequência absoluta e relativa, para as variáveis qualitativas. Para a comparação de médias entre os grupos, foram utilizados o teste *t* de *Student*, a análise de variância (Anova) ou o teste de Kruskal-Wallis, quando as variâncias não se mostraram homogêneas. Para comparação de proporções entre grupos, foi utilizado o teste do qui-quadrado ou correspondente não paramétrico (teste exato de Fisher). A razão de prevalência (RP) e os intervalos de confiança (IC) de 95% foram estimados de modo conservador pela razão de riscos e ajustados por idade, usando modelo de regressão de Poisson com variância robusta. Foi considerado nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Este estudo analisou 98 pacientes com DM que participavam das reuniões da ARAD em Novo Hamburgo no ano de 2011. Os pacientes estudados eram, em sua maioria, do sexo feminino (59,2%), da raça branca (80,6%) e casados (58,2%). Houve predomínio de pacientes com Ensino Médio incompleto (36,7%) em relação a outras escolaridades. A idade média dos pacientes foi de 61 anos (desvio-padrão – DP de ±15,5), sendo que a média para o sexo masculino foi de 58,4 anos (±16,8) e a média do sexo feminino foi de 62,7 anos (±14,37). A renda média familiar dos pacientes foi de 3,5 salários mínimos (±2,4), sendo equivalente a aproximadamente R$1.800,00 (Tabela 1).

Tabela 1. Características sociodemográficas dos pacientes diabéticos

Variável		
Sexo		
Feminino	58 (59,2)	
Masculino	40 (40,8)	
Situação conjugal		
Solteiro	12 (12,2)	
Casado	57 (58,2)	
Companheiro	7 (7,1)	
Viúvo	21 (21,4)	
Divorciado	1 (1,0)	
Escolaridade		
Nunca estudou	3 (3,1)	
Ensino Fundamental	28 (28,6)	
Ensino Médio	36 (36,7)	
Ensino Superior incompleto	21 (21,5)	
Ensino Superior	10 (10,2)	
Raça		
Branca	79 (80,6)	
Negra	12 (12,2)	
Mista	7 (7,1)	
	Média ± DP	**Intervalo**
Idade, anos	61±15,5	19-89
Renda familiar*	3,5±2,4	1-10

Resultados expressos como n (%), quando não indicado de outra forma.
*Em número de salários mínimos, com base no valor de R$510,00, vigente em 2011.
DP: desvio-padrão.

A escolaridade, se avaliada por sexo, indicou também um predomínio de pacientes que tinham o Ensino Médio incompleto (masculino: 35%; feminino: 37,9%). Apenas dois pacientes do sexo masculino (5%) e um paciente do sexo feminino (1,7%) nunca estudaram, e 10% dos homens e 10,3% das mulheres tinham concluído o Ensino Superior.

A mediana de tempo de DM foi de 10 anos, com mínima de 2 anos e máxima de 50 anos (Tabela 2). Entre os homens, a média de tempo de DM foi de 13,5 anos (±10,5) e entre as mulheres foi de 14,3 anos (±11,5).

Em relação ao tratamento, a maioria (69,4%) declarou utilizar apenas hipoglicemiantes orais, e os mais citados foram a metformina e a glibenclamida. Mulheres e homens apresentaram frequência semelhante de uso de hipoglicemiantes orais (homens: 67,5%; mulheres: 70,7%). O uso de insulina isolada tendeu a ser mais frequente em homens, enquanto o uso combinado de insulina e hipoglicemiantes orais tendeu a ser mais comum em mulheres, embora não tenham sido verificadas diferenças significativas no tratamento quanto ao sexo.

Tabela 2. Características do diabetes e tratamento realizado, segundo sexo

Variável	Pacientes (n=98)	Homens (n=40)	Mulheres (n=58)	Valor de p
Tratamento				
Hipoglicemiante oral	68 (69,4)	27 (67,5)	41 (70,7)	0,221*
Insulina	23 (23,5)	12 (30)	11 (19)	
Ambos	7 (7,1)	1 (2,5)	6 (10,3)	
Complicações				
Sim	40 (40,8)	20 (50)	20 (34,5)	0,124†
Não	58 (59,2)	20 (50)	38 (65,5)	
	Média ± DP	**Média ± DP**	**Média ± DP**	**Valor de p**
Tempo complicação	4,8± 3,8	4,35±3,33	5,25±4,35	0,467‡
Tempo de diabetes	14±11,1	13,55±10,5	14,3±11,6	0,729‡

Resultados expressos como n (%), quando não indicado de outra forma.
* Razão de verossimilhança; † qui-quadrado de Pearson; ‡ Kruskal-Wallis.
DP: desvio-padrão.

Complicações decorrentes da doença foram relatadas por 40,8% da amostra, sendo 50% dos homens e 34,5% das mulheres. A média de tempo de complicação foi de 4,8 anos (±3,8). Dentre as complicações relatadas (n=40), as doenças nos olhos foram citadas por 57,5% dos pacientes, seguida de doença renal (30%) e de pé diabético (22,5%). O número de complicações variou de uma a três, sendo, em média, 1,3 (±0,65). Outras complicações citadas foram: AVC, infarto agudo do miocárdio, doenças nos vasos ou associação delas.

Considerando o ponto de corte de 10 anos para o tempo de DM, os pacientes que possuíam DM há mais de 10 anos tenderam a utilizar mais a insulina e ter maior prevalência de complicações em comparação àqueles com DM há menos tempo, embora os resultados não tenham sido significativos. Os pacientes cujo diagnóstico de DM ocorreu há mais de 10 anos utilizavam hipoglicemiantes orais isolados em menor frequência do que aqueles que possuíam DM há mais de 10 anos (RP de 0,64; p=0,01) (Tabela 3).

Dos pacientes estudados, 86 (87,8%) apresentaram boa qualidade de vida e 12 (12,2%) qualidade de vida moderada. A boa qualidade de vida foi verificada em 32 (80%) dos pacientes que possuíam complicações e em 54 (93,1%) dos que não possuíam complicações. O escore médio de qualidade de vida foi de 2,2 (±0,58). A existência de complicações e a má adesão ao tratamento foram fatores associados à pior qualidade de vida dos pacientes diabéticos (Tabela 4). Ainda, a prevalência da boa qualidade de vida foi 27% menor (RP de 0,83; IC95% 0,67-1,01; p=0,03) em quem usava insulina em comparação aos que usavam apenas medicamento oral.

A maioria (57; 58,2%) dos pacientes tinha boa adesão ao tratamento. Dentre os homens, 67,5% tiveram boa adesão e, entre as mulheres, 51,7%. A boa adesão ao tratamento foi verificada em 55,6% dos pacientes com DM há mais de 10 anos e em 60,4% dos pacientes cujo diagnóstico da doença ocorreu em até 10 anos. Todos os pacientes que possuíam qualidade de vida moderada (12 pacientes) tiveram má adesão ao tratamento. A boa qualidade de vida, dessa forma, foi estatisticamente associada com a boa adesão ao tratamento (Tabela 5).

DISCUSSÃO

Neste estudo, foram analisados dados sociodemográficos de 98 pacientes com diagnóstico de DM atendidos por um serviço público de apoio ao diabético da cidade de Novo Hamburgo. Foi dada ênfase à qualidade de vida do paciente e à sua associação com adesão ao tratamento e outros fatores.

O predomínio de pacientes do sexo feminino neste estudo se equipara com alguns estudos,[11,12] dado este que pode também ser explicado pela maior procura por atendimento médico pelas mulheres, o que não necessariamente indica uma maior prevalência da doença entre elas, tendo em vista que não há consenso na literatura quanto à predominância do sexo no DM.[13] Os pacientes avaliados foram, em sua maioria, da raça branca. O papel da variável raça/cor como fator de exposição genética na determinação do DM é algo discutido.[14] Especificamente neste estudo, é possível que a maior prevalência de DM entre indivíduos de cor de pele branca represente o fato de que, na Região Sul do país, existam mais descendentes europeus e de que a cor da pele tenha sido autodeterminada pelo entrevistado. A idade média dos pacientes estudados foi similar a de outros estudos que demonstram maior prevalência de DM em pacientes a partir dos 60 anos, devido à maior

Tabela 3. Tempo de diagnóstico do diabetes e fatores associados

Variável	DM>10 anos (n=45)	DM≤10 anos (n=53)	RPaj*	IC95%	Valor de p†
Medicação oral, n=68	32,0	68,0	0,64	0,45-0,92	0,01
Insulina, n=23	90,0	10,0	1,33	0,97-1,81	0,07
Complicações, n=40	57,5	42,5	1,12	0,81-1,55	0,47

Resultados expressos por %, quando não indicado de outra forma.
*Ajustada pela idade e obtida por meio de regressão de Poisson; † qui-quadrado de Pearson, nivel de significância de 5%.
DM: *diabetes mellitus*; RPaj: razão de prevalência ajustada; IC95%: intervalo de confiança de 95%;

Tabela 4. Qualidade de vida e fatores associados

Variável	Média ± DP	Mínimo-máximo	Valor de p
Sexo			
Masculino	2,17±0,46	1,4-3,2	0,599*
Feminino	2,15±0,65	1,0-3,7	
Tempo de DM, anos			
>10	2,22±0,68	1,0-3,7	0,602*
≤10	2,11±0,48	1,4-3,6	
Presença de complicações			
Sim	2,38±0,57	1,6-3,7	0,001†
Não	2,00±0,54	1,0-3,7	
Tempo de complicação, anos			
Há mais de 4	2,51±0,60	1,7-3,7	0,192†
≤4	2,27±0,53	1,6-3,6	
Adesão ao tratamento			
Boa adesão	1,92±0,40	1,0-2,9	<0,001*
Má adesão	2,49±0,63	1,4-3,7	

* Kruskall- Wallis; † teste *t* de *Student*.
DM: *diabetes mellitus*.

Tabela 5. Adesão ao tratamento e fatores associados

Variável	Boa adesão (n=57) n (%)	Má adesão (n=41) n (%)	Valor de p
Sexo			
Masculino	27 (67,5)	13 (32,5)	0,119*
Feminino	30 (51,7)	28 (48,3)	
Tempo de diabetes, anos			
>10	25 (55,6)	20 (44,4)	0,630*
≤10	32 (60,4)	21 (39,6)	
Presença de complicações			
Sim	23 (57,5)	17 (42,5)	0,912*
Não	34 (58,6)	24 (41,4)	
Qualidade de vida			
Boa	57 (66,3)	29 (33,7)	<0,001†
Moderada	0	12 (100)	

* Teste do qui-quadrado de Pearson; † teste exato de Fisher.

frequência de realização de exames, aumentando as possibilidades diagnósticas.[15] Esse resultado pode refletir apenas a idade média daqueles que frequentam o serviço estudado e não de todos os portadores da doença.

A situação conjugal dos pacientes apresenta-se tal qual relatado na literatura, pois a maioria relatou viver com outra pessoa, o que também deve estar relacionado à idade dos indivíduos em acompanhamento no serviço. O nível de escolaridade se mostrou acima da média comparado a outros estudos que demonstraram maior prevalência de doenças crônicas em pacientes de menor escolaridade,[15,16] o que em parte pode ser explicado pelo

fato de o estudo ter sido realizado em uma das regiões mais desenvolvidas do país. Estudos mostram que a baixa escolaridade pode dificultar tanto o acesso a informações quanto a compreensão dos complexos mecanismos da doença e do tratamento, restringindo as oportunidades de aprendizagem quanto aos cuidados com a saúde.[17] Os estudos também mostram que, quanto menor a renda, maior prevalência de DM, e a maioria dos pacientes apresenta renda mensal de, no máximo, um salário mínimo.[18] No presente estudo, a renda também foi baixa, com média de três salários mínimos.

A mediana de tempo de diagnóstico de DM foi de 10 anos, semelhante à de outros estudos que avaliaram pacientes com DM tipos 1 e 2.[19,20]

Os dados relacionados ao tipo de tratamento se mantiveram semelhantes aos de outros trabalhos, com exceção do uso de insulina isoladamente, encontrado em níveis elevados em relação a estudos já publicados.[21,22]

A prevalência de complicações do DM foi de 41% no presente estudo, e o tempo decorrido desde seu diagnóstico foi de 4 anos em média. Considerando o tempo de diagnóstico da doença (mediana de 10 anos e média de 14 anos), sugere-se que as complicações começam a surgir em torno de 6 a 10 anos após o diagnóstico e, possivelmente, início do tratamento. A prevalência de complicações verificada nos pacientes estudados foi semelhante a indicada por outros estudos da mesma região.[20,23] Estudo na Colômbia verificou que a prevalência de retinopatia diabética é de 40% entre os pacientes diabéticos e a de nefropatia diabética é de 29%.[24] Tais complicações são responsáveis por grande número de hospitalizações e redução da qualidade de vida.[23] Na Pesquisa Nacional de Saúde, realizada no Brasil em 2013, 13,4% dos pacientes com DM relataram pelo menos uma internação hospitalar devido à doença, e 7,0% referiram grau intenso ou muito intenso de limitações nas atividades diárias.[25]

A qualidade de vida foi medida por meio do questionário DQOL-Brasil, e a média encontrada foi similar a do estudo de Correr et al.,[9] que utilizaram o mesmo questionário. Após categorização, a maioria dos pacientes apresentou boa qualidade de vida, e os fatores associados foram semelhantes ao verificado usando-se a média, indicando ter sido adequada a dicotomização realizada. Assim como verificado em estudo realizado no Paraná,[20] o uso de insulina mostrou-se fator com influência na diminuição da qualidade de vida dos pacientes, possivelmente devido à maior ocorrência de complicações da doença com o tratamento insulínico.[26]

A adesão ao tratamento também foi medida e identificada como acima da média de outros autores. O estudo de Winkler et al.[27] mostrou que 55% dos pacientes diabéticos não foram aderentes. Tal divergência pode ser devido à maior média de escolaridade dos pacientes do presente estudo e por se tratar de pacientes de um centro específico para o DM, onde se desenvolvem campanhas para aumento de adesão ao tratamento e, assim, maior prevenção de complicações crônicas da doença.

No presente estudo, verificou-se tendência de associação entre tempo de diagnóstico de DM e insulinoterapia, e a maior parte dos pacientes que utilizavam insulina tinham DM há mais de 10 anos. Spijkerman et al.[28] também indicaram relação entre o tempo de DM e o uso de insulina. Sabe-se que o tempo de doença interfere nas habilidades para o desenvolvimento correto da técnica de autoaplicação, assim como desmotiva o usuário, que passa a não dar importância para o tratamento. Neste estudo, não foi encontrada associação estatisticamente significativa entre o tempo de diagnóstico do DM, o uso de insulina e a adesão ao tratamento, possivelmente pela limitação de tamanho amostral. Por outro lado, os pacientes com DM há menos de 10 anos apresentaram maior frequência de uso de medicamentos hipoglicemiantes orais do que aqueles que possuíam DM há mais de 10 anos. Winkler et al. confirmam esse dado em seu estudo.[27]

Existe relação entre a qualidade de vida e a existência de complicações, o que pode ocorrer pelo fato de pacientes que possuem complicações necessitarem de maior controle e de tratamentos específicos, aumentando o número de exames, consultas médicas e medicações utilizadas diariamente. Esse dado entra em acordo com outros trabalhos, como o publicado por Peyrot et al.,[29] que relatam que as doenças crônicas, além de diminuírem a qualidade de vida, também reduzem a expectativa de vida. A falta de adesão ao tratamento, além de piorar a qualidade de vida, leva a um aumento de aparecimento de complicações crônicas do DM,[30] o que está de acordo com o verificado neste estudo, uma vez que a qualidade de vida foi afetada pela presença de complicações e pela má adesão.

CONCLUSÃO

A aceitação da doença e a adesão ao tratamento no paciente com *diabetes mellitus* são fundamentais para a manutenção da qualidade de vida. O adequado convívio com a doença faz com que os pacientes procurem maior acompanhamento e sigam as recomendações médicas, evitando complicações agudas e, especialmente, crônicas da doença. Assim, os portadores de diabetes merecem um cuidado específico dos profissionais de saúde, os quais devem enfatizar ao paciente a importância da adesão ao tratamento para prevenção de possíveis complicações e manutenção da qualidade de vida.

Agradecimentos

Ao Dr. Alexandre Rosendo, pela orientação recebida no início do estudo; à Rosana Blankenheim, presidente da Associação Riograndense de Apoio Diabético, pela atenção e por toda a dedicação a esta pesquisa; a todos que, de forma direta ou indireta, incentivaram o trabalho desempenhado.

REFERÊNCIAS

1. Oliveira JE, Montenegro Júnior RM, Vencio S, orgs. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. São Paulo: Clannad; 2017 [citado 2022 Mai 26]. Disponível em: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/4925460/mod_resource/content/1/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf
2. International Diabetes Federation (IDF). IDF Diabetes Atlas. 8ª ed. 2017 [cited 2022 Jun 3]. Disponível em: https://diabetesatlas.org/upload/resources/previous/files/8/IDF_DA_8e-EN-final.pdf
3. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998;352(9131):837-53. Erratum in: Lancet 1999 Aug 14;354(9178):602
4. Vijan S, Hayward RA, Ronis DL, Hofer TP. Brief report: the burden of diabetes therapy: implications for the design of effective patient-centered treatment regimens. J Gen Intern Med. 2005;20(5):479-82. doi: https://doi.org/10.1111/j.1525-1497.2005.0117.x
5. Pippalla RS, Chinburapa V, Duval R, Akula RS. Interrelationships of quality of life, compliance, clinical outcomes and life satisfaction: a cross-sectional study on hypertensive geriatrics. J Clin Pharm Ther. 1997;22(5-6):357-69. doi: https://doi.org/ 10.1111/j.1365-2710.1997.tb00019.x
6. Trikkalinou A, Papazafiropoulou AK, Melidonis A. Type 2 diabetes and quality of life. World J Diabetes. 2017;8(4):120-129. doi: https://doi.org/10.4239/wjd.v8.i4.120
7. Mata Cases M, Roset Gamisans M, Badia Llach X, Antoñanzas Villar F, Ragel Alcázar J. [Effect of type-2 diabetes mellitus on the quality of life of patients treated at primary care consultations in Spain]. Aten Primaria. 2003;31(8):493-9. Spanish. doi: https://doi.org/10.1016/s0212-6567(03)70722-7
8. Lohr KN, Aaronson NK, Alonso J, Burnam MA, Patrick DL, Perrin EB, et al. Evaluating quality-of-life and health status instruments: development of scientific review criteria. Clin Ther. 1996;18(5):979-92. doi: https://doi.org/10.1016/s0149-2918(96)80054-3
9. Correr CJ, Pontarolo R, Melchiors AC, Rossignoli P, Fernández-Llimós F, Radominski RB. [Translation to portuguese and validation of the Diabetes Quality Of Life Measure (DQOL-Brazil)]. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2008;52(3):515-22. Portuguese. doi: https://doi.org/10.1590/s0004-27302008000300012
10. Prado JC Jr, Kupek E, Mion D Jr. Validity of four indirect methods to measure adherence in primary care hypertensives. J Hum Hypertens. 2007;21(7):579-84. doi: https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1002196
11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigitel Brasil 2011. Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2012 [citado 2022 Mai 26]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2011_fatores_risco_doencas_cronicas.pdf
12. Ferreira CL, Ferreira MG. [Epidemiological characteristics of diabetic patients within the public health system--an analysis of the HiperDia system]. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2009; 53(1):80-6. Portuguese. doi: https://doi.org/10.1590/S0004-27302009000100012
13. Schmidt MI, Hoffmann JF, Diniz MF, Lotufo PA, Griep RH, Bensenor IM, et al. High prevalence of diabetes and intermediate hyperglycemia - The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). Diabetol Metab Syndr. 2014;6(123):1-9.
14. Danaei G, Friedman AB, Oza S, Murray CJ, Ezzati M. Diabetes prevalence and diagnosis in US states: analysis of health surveys. Popul Health Metr. 2009;7:16. doi: https://doi.org/10.1186/1478-7954-7-16
15. Iser BP, Stopa SR, Chueiri PS, Szwarcwald CL, Malta DC, Monteiro HO, et al. Prevalência de diabetes autorreferido no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013. Epidemiol e Serviços Saúde. 2015;24(2):305-14. doi: https://doi.org/10.5123/S1679-49742015000200013
16. Westert GP, Schellevis FG, de Bakker DH, Groenewegen PP, Bensing JM, van der Zee J. Monitoring health inequalities through general practice: the Second Dutch National Survey of General Practice. Eur J Public Health. 2005;15(1):59-65. doi: https://doi.org/10.1093/eurpub/cki116
17. Pace AE, Ochoa-Vigo K, Caliri MH, Fernandes AP. O conhecimento sobre Diabetes Mellitus no processo de autocuidado. Rev Latino-Am Enfermagem. 2006 [citado 2022 Mai 26];14(5):728-34. Disponível em: https://www.scielo.br/j/rlae/a/S5rcZ9VspRjKdCYPbhVgrWB/?lang=pt&format=pdf
18. Brown AF, Ettner SL, Piette J, Weinberger M, Gregg E, Shapiro MF, et al. Socioeconomic position and health among persons with diabetes mellitus: a conceptual framework and review of the literature. Epidemiol Rev. 2004;26:63-77. doi: https://doi.org/10.1093/epirev/mxh002
19. Gomes-Villas Boas LC, Foss MC, Foss-Freitas MC, Torres HC, Monteiro LZ, Pace AE. Adesão à dieta e ao exercício físico das pessoas com Diabetes Mellitus. Texto Contexto Enferm. 2011;20(2):272-9. doi https://doi.org/10.1590/S0104-07072011000200008
20. Lagana CC, Salvatti NB, Zaions RM, Batista R, Schirr RA, Faria AC, et al. Qualidade de vida, uso de insulina e diabetes mellitus tipo 2 na cidade de Curitiba – PR – Distrito Portão. Rev Médica UFPR. 2014 [citado 2022 Mai 26];1(4):150-5. Disponível em: https://revistas.ufpr.br/revmedicaufpr/article/view/40691
21. Groff DP, Simões PW, Fagundes AL. Adesão ao tratamento dos pacientes diabéticos tipo II usuários da estratégia saúde da família situada no bairro Metropol de Criciúma, SC. ACM Arq Catarin Med. 2011 [citado 2022 Mai 26];40(3). Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-663110
22. Araújo RB, dos Santos I, Cavaleti MA, da Costa JS, Béria JU. [Assessment of diabetic patient management at primary health care level]. Rev Saude Publica. 1999;33(1):24-32. Portuguese. doi: https://doi.org/10.1590/s0034-89101999000100005
23. Artilheiro MM, Franco SC, Schulz VC, Coelho CC, Artilheiro MM, Franco SC, et al. Quem são e como são tratados os pacientes que internam por diabetes mellitus no SUS? Saúde Em Debate. 2014 [citado 2022 Mai 26];38(101):210-24. Disponível em: https://www.scielo.br/j/sdeb/a/rqNtDHzMW6xTrTbpRWWt4kv/?format=pdf&lang=pt
24. Alayón AN, Altamar-López D, Banquez-Buelvas C. Complicaciones crónicas, hipertensión y obesidad en pacientes diabéticos en Cartagena, Colombia. Rev Salud Pública. 2009 [citado 2022 Mai 26];11(6):857-64. http://www.scielo.org.co/pdf/rsap/v11n6/v11n6a02.pdf
25. Malta DC, Stopa SR, Iser BP, Chueiri PS, Duncan BB, Schmidt MI, et al. Cuidados em saúde entre portadores de diabetes mellitus autorreferido no Brasil, Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. Rev Bras Epidemiol. 2015 [citado 2022 Mai 26];18(supl.2):17-32. doi: https://doi.org/10.1590/1980-5497201500060003
26. Silva EF, Ferreira CM, Pinho L. Risk factors and complications in type 2 diabetes outpatients. Rev Assoc Med Bras (1992). 2017;63(7):621-627. doi: https://doi.org/10.1590/1806-9282.63.07.621

27. Winkler A, Teuscher AU, Mueller B, Diem P. Monotoring adherence to prescribed medication in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. Swiss Med Wkly. 2002;132(27-28):379-85.

28. Spijkerman AM, Dekker JM, Nijpels G, Adriaanse MC, Kostense PJ, Ruwaard D, et al. Microvascular complications at time of diagnosis of type 2 diabetes are similar among diabetic patients detected by targeted screening and patients newly diagnosed in general practice: the hoorn screening study. Diabetes Care. 2003;26(9):2604-8. doi: https://doi.org/10.2337/diacare.26.9.2604

29. Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, Snoek FJ, Matthews DR, Skovlund SE. Psychosocial problems and barriers to improved diabetes management: results of the Cross-National Diabetes Attitudes, Wishes and Needs (DAWN) Study. Diabet Med. 2005;22(10):1379-85. doi: https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2005.01644.x

30. Gusmai Lde F, Novato Tde S, Nogueira Lde S. A influência da qualidade de vida na adesão ao tratamento do paciente diabético: revisão sistemática [The influence of quality of life in treatment adherence of diabetic patients: a systematic review]. Rev Esc Enferm USP. 2015;49(5):839-46. Portuguese. doi: https://doi.org/10.1590/S0080-623420150000500019

Desempenho dos escores APACHE II e SOFA em pacientes com injúria renal aguda em uma unidade de terapia intensiva

Performance of APACHE II and SOFA scores in patients with acute kidney injury in an intensive care unit

Alessandra Faggion Mocellin[1], Cecília Giordani Marcolan[1], Nathalia Karolina Rech[1], Gabriela Quadri Bortoli[1], Natalia Bassani Schuch[1], Jeovany Martínez-Mesa[1]

RESUMO

Objetivo: Validar o desempenho dos escores APACHE II e SOFA para predizer a mortalidade em pacientes com injúria renal aguda em uma unidade de terapia intensiva. **Métodos**: Estudo observacional e retrospectivo realizado de janeiro de 2018 a setembro de 2020 em um hospital do Rio Grande do Sul. Foram incluídos 256 pacientes. **Resultados**: Ambos os escores apresentaram desempenho adequado para a discriminação da mortalidade em pacientes com injúria renal aguda (área sob a curva para APACHE II de 0,80 e para SOFA de 0,77). **Conclusão**: A injúria renal aguda é uma condição frequente em ambiente de unidade de terapia intensiva, e os resultados do presente estudo sugerem que ambos os índices são mais precisos quando aplicados em centros únicos e podem ser utilizados rotineiramente para predizer a mortalidade na população.

Descritores: Injúria renal aguda; Cuidados críticos; Prognóstico; Mortalidade

ABSTRACT

Objective: To validate the performance of the APACHE II and SOFA scores to predict mortality in patients with acute kidney injury in an Intensive Care Unit. **Methods**: This is an observational and retrospective study conducted from January 2018 to September 2020 at a hospital in Rio Grande do Sul. A total of 256 patients were included. **Results**: Both scores showed adequate performance for the discrimination of mortality in acute kidney injury patients (area under the curve of 0.80 for APACHE II and 0.77 for SOFA). **Conclusion**: Acute kidney injury is a frequent condition in intensive care unit settings and the results of the present study suggest that both indices are more accurate when applied in single centers, and can be used routinely to predict mortality in the population.

Keywords: Acute renal injury; Critical care; Prognosis; Mortality

INTRODUÇÃO

A injúria renal aguda (IRA) é uma doença potencialmente grave que acomete cerca de 2% a 5% dos pacientes hospitalizados e está relacionada a diversas etiologias.[1] Refere-se à diminuição da filtração glomerular e ao desequilíbrio do sistema corporal, caracterizado pela incapacidade do rim em manter suas funções de excreção nitrogenada, equilíbrio hidroeletrolítico e controle ácido-básico.[2] Seu tratamento permanece como desafio para clínicos, intensivistas e nefrologistas, uma vez que requer desde medidas conservadoras até terapia renal substitutiva.

[1] Faculdade Meridional, Passo Fundo, RS, Brasil.
Data de submissão: 7/7/2021. **Data de aceite:** 16/7/2022.
Autor correspondente: Alessandra Faggion Mocellin. Rua Benjamin Constant, 372, Prédio Principado de Mônaco, apto. 301 – Centro. CEP: 99010-130 – Passo Fundo, RS, Brasil – Tel.: 55 (54) 99951-7141. E-mail: mocellin.alessandra2@gmail.com
Fonte de auxílio à pesquisa: nenhuma.
Conflitos de interesse: nenhum.
Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa: Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade Meridional (aprovação: 4.458.327).
Contribuição dos autores:
Concepção e delineamento do projeto: AFM, NBS e JMM.
Coleta, análise e interpretação de dados: AFM, CGM, NKR, GQB, NBS e JMM.
Redação e revisão crítica do manuscrito: AFM, NBS e JMM.
Aprovação da versão final do manuscrito a ser publicada: AFM.

Apesar do progresso terapêutico alcançado, acredita-se que o quadro ainda esteja entre os mais custosos em termos de internação e suporte pós-alta, demandando diversos recursos em um prolongado período de tempo.[3] Na unidade de terapia intensiva (UTI), sua incidência é de 25% e resulta em uma mortalidade hospitalar estimada em 70%.[4] Pesquisas recentes apontam que cerca de 2 milhões de pessoas morrem pela doença a cada ano,[5] o que justifica a necessidade de aperfeiçoar as ferramentas que estimam o prognóstico nesses pacientes.

Atualmente, existem mais de 30 definições para a IRA, influenciando no estudo da doença e dificultando pesquisas comparativas entre os tratamentos. A diretriz *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO)[6] foi criada em 2012 com o objetivo de uniformizar a doença e caracteriza a IRA como aumento da creatinina sérica ≥0,3mg/dL em 48 horas; ou aumento da creatinina sérica ≥1,5 vez o valor basal, conhecido ou presumido, ocorrido nos últimos 7 dias; ou volume urinário <0,5mL/kg/horas por 6 horas. Em geral, a doença afeta diversos sistemas, e suas apresentações clínicas podem ser inespecíficas e manifestadas sutilmente, com náuseas e vômitos ou quadros de maior gravidade (como insuficiência cardíaca, coma, hipertensão arterial e distúrbios eletrolíticos graves).

A IRA é comprovadamente uma condição que contribui de maneira isolada para a morte.[7] Os modelos prognósticos estudados foram propostos visando otimizar decisões, metas de tratamento e esforços individuais apoiados em suas pontuações. Assim, é de extrema importância manter sua qualidade e a precisão do ajuste probabilístico. Não existe, atualmente, uma diretriz indicando o uso padrão de algum índice, porém o fundamento e o objetivo de sua aplicação constituem guiar as condutas, sendo amplamente aceitos. São escassas as pesquisas validando qual, dentre o *Acute Physiology and Chronic Health Evoluation II* (APACHE II) e o *Sequential Organ Failure Assesment* (SOFA), possui uma melhor funcionalidade no Brasil, não existindo consenso quanto à sua adequação a essa localidade.

O primeiro escore criado foi o APACHE, desenvolvido por Knaus et al.,[8] em 1981. Atualmente, encontra-se entre os modelos mais utilizados para avaliação de sobrevida na UTI. Contudo, estudos apontam seu sistema como falho quando aplicado em séries de pacientes com IRA, verificando a necessidade de pesquisas para avaliar sua aplicabilidade nesses indivíduos.[9] Assim como APACHE II, o SOFA é um sistema de pontuação geral, sendo o *Organ Dysfunction Scores* com maior número de estudos. Foi criado em 1994, primordialmente, para avaliar a morbidade em enfermos sépticos. Sua larga aplicabilidade deve-se ao seu emprego prático e simples, porém ele não identifica a probabilidade de morte, mas cria pontos de contagem.[10]

Pesquisas revelam que a mortalidade prevista por ambos os escores pode ser subestimada ou superestimada em algumas regiões.[11] Segundo Ohnuma et al.,[3] localidades geográficas, práticas clínicas e *endpoints* distintos são fatores determinantes no sucesso das pontuações. Dessa forma, inspeções de diferentes países e bancos de dados não devem ser consideradas no Brasil. Ademais, não há estudos brasileiros recentes comparativos entre APACHE II e SOFA no Sul do Brasil, e são necessárias pesquisas que validem sua funcionalidade.[12]

Compreende-se que persistem inúmeras limitações em ambos os cálculos, apesar de estarem entre os métodos sistemáticos mais utilizados para quantificar o prognóstico dos pacientes. Dessa forma, encontrar o melhor escore aplicado a população local e entender suas limitações deve ser prioridade. Por isso, é importante avaliar a sensibilidade e a especificidade dos escores aplicados em pacientes com IRA, indicando qual apresenta melhor desempenho para predizer a mortalidade em UTI, além de pesquisar outras possíveis características da população e acontecimentos durante o período de internação para melhor manejo da doença.

O objetivo deste estudo foi validar o desempenho dos escores APACHE II e SOFA para predizer a mortalidade em pacientes com IRA em uma unidade de terapia intensiva.

MÉTODOS

Estudo observacional, de validação e retrospectivo, realizado por meio da análise de prontuários médicos dos pacientes com IRA da UTI do Hospital de Clínicas de Passo Fundo, no Rio Grande do Sul, no período de janeiro de 2018 a setembro de 2020. A IRA foi caracterizada conforme a diretriz de KDIGO.[6] Foram excluídos os pacientes diagnosticados com doença renal crônica em terapia renal substitutiva (diálise e transplante de rim), gestantes e menores de 18 anos de idade.

Foram aplicados os instrumentos genéricos APACHE II e SOFA, e, posteriormente, foram avaliadas as áreas abaixo da curva (ASC) a partir da construção da curva Característica de Operação do Receptor (COR), além da coleta de outros dados (sexo, necessidade de terapia de substituição renal e óbito) com o uso do programa Stata Statistical Software Release 15 para análise estatística.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade Meridional.

Foi dispensado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) devido ao formato do artigo (coleta de prontuário), a população estudada (pacientes na UTI) e por ser um estudo com coleta de prontuários desde de 2018.

RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 256 participantes com IRA, dos quais 25,3% faleceram. A tabela 1 apresenta os resultados referentes às características da amostra. A maioria dos participantes era do sexo masculino (55,8%). Observou-se que 12,5% dos pacientes necessitaram de diálise, e 21,5% foram a óbito.

Na tabela 2, apresentam-se os resultados referentes à média da pontuação obtida pelos participantes na admissão na UTI referentes ao APACHE II (média de 16,4) e ao SOFA (média de 7,59).

Para avaliar a discriminação do APACHE II e do SOFA, foi construída uma curva COR para cada um dos escores em função da predição de mortalidade. Os resultados são apresentados na tabela 3 e na figura 1. O valor da ASC é levemente maior no APACHE II, mas a diferença não foi estatisticamente significativa.

Tabela 1. Características dos pacientes com injúria renal aguda (n=256)

Variáveis	n (%)
Óbito	55 (21,5)
Sexo masculino	143 (55,8)
Necessidade de terapia de substituição renal	32 (12,5)

Tabela 2. Média de pontuação obtida no *Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II* e *Sequential Organ Failure Assessment* em pacientes com injúria renal aguda (n=256)

Variáveis	n	Média (IC95%)
APACHE II	137	16,4 (14,8-18,0)
SOFA	150	7,59 (6,91-8,26)

IC95%: intervalo de confiança de 95%; APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II*; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*.

Tabela 3. Área sob a curva para *Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II* e *Sequential Organ Failure Assessment* em relação à mortalidade em paciente com injúria renal aguda em unidade de terapia intensiva

Escore	ASC	IC95%
APACHE II	0,80	0,70-0,89
SOFA	0,77	0,68-0,86

APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II*; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*; ASC: área sob a curva; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

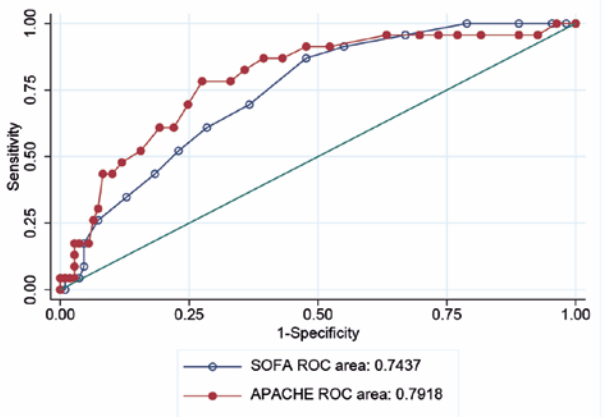
DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo apontam que o desempenho tanto do APACHE II como do SOFA é favorável para a utilização deles na predição de mortalidade em pacientes com IRA em ambiente de UTI. Até onde se sabe, este estudo foi o primeiro do tipo feito em uma UTI de interior comparando APACHE II e SOFA em pacientes com IRA.

A IRA é atualmente uma complicação reconhecida pelo seu impacto e relevância em UTIs.[13] Nas últimas décadas, obteve-se imenso progresso no tratamento e na evolução clínica de pacientes, porém o quadro ainda está entre as causas de doenças graves com maior mortalidade hospitalar.[14] Como a IRA é uma condição independente para o desfecho morte, é importante uma análise do curso, de suas consequências e do perfil dos pacientes, bem como testar a validade e o desempenho de índices na população, visto que foram propostos com objetivo de otimizar condutas. A falta de identificação de fatores de risco e o conhecimento da evolução dos quadros contribuem para a alta taxa de mortalidade.

A bibliografia sobre o tema produziu resultados discordantes quanto à sensibilidade e à especificidade das pontuações. Possivelmente, isto seja resultado de divergências quanto aos métodos de pesquisa empregados, sua estrutura de aplicação, valores de referência utilizados ou formato da análise. Assim, as associações com resultados clínicos e vínculos com comorbidades são referidas de maneira inconsistente.[13]

A detecção precoce dos pacientes com maior risco por IRA possibilita ações protetoras imediatas. Diversos



APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II*; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*; COR: Característica de Operação do Receptor.
Figura 1. Curva Característica de Operação do Receptor para *Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II* e *Sequential Organ Failure Assessment* em relação com a mortalidade em pacientes com injúria renal aguda.

autores procuraram legitimar o uso externo de índices prognósticos, mas é comprovado que sua validação interna excede a externa.[3] Entre os maiores estudos, Uchino et al.[15] incluíram 1.742 pacientes de 23 países e ambos os escores obtiveram ASC COR insatisfatórios. Pesquisas externas usam grande número amostral e dados multicêntricos, confirmando que os cálculos não apresentam bom desempenho quando a amostra é ampla.[14] A relação pode ser explicada nas técnicas diversificadas de cuidado em cada local, de acordo com seu nível de desenvolvimento e a abrangência de diferentes populações. Outro empecilho para comparações com estudos prévios encontra-se no tempo da avaliação e na condição da população em que foi aplicado (pacientes em qualquer ambiente hospitalar, todos os com IRA ou apenas dialisados).[16] Assim, é imprescindível cautela para analisar resultados externos e adequá-los a outros países, estados e, até mesmo, centros específicos.[11]

No Brasil, atualmente, existem apenas quatro grandes estudos testando índices clínicos, todos realizados em centros únicos, mas nenhum averiguou o SOFA. d'Avila et al.[17] utilizaram amostra de 280 pacientes com IRA dialítica em que APACHE II apresentou ASC COR pequena, expressando discriminação deficiente. Posteriormente, Lima et al.[18] investigaram 324 pacientes, e o APACHE II encontrou resultados subestimados para mortalidade. Batista et al.[19] avaliaram 76 pessoas e observaram discriminação significativa para APACHE II, com ASC COR de 0,76. O maior estudo foi desenvolvido por Maccariello et al.[11] utilizando 467 indivíduos, sendo que o APACHE II encontrou calibração adequada, contudo subestimou a mortalidade. Entre todos, não foi encontrada um desempenho absoluto.

Nessa pesquisa, o APACHE II mostrou maior discriminação (0,80) que o SOFA (0,77), mas ambos foram satisfatórios. A média encontrada foi 16,4 para APACHE II e 7,59 para SOFA. O APACHE II encontrou resultado condizente com outros estudos, que identificaram ASC semelhantes.[20,21] Pesquisa recente[22] encontrou valor médio do APACHE II entre 20,4±7,9 e do SOFA entre 8,1±3,7. Samimagham et al.,[23] ao analisarem 235 pacientes, descreveram que APACHE II foi um preditor independente para IRA.

Assim como na literatura,[24,25] no presente estudo a maior incidência de IRA foi encontrada em pacientes do sexo masculino, totalizando 55,8%, semelhante a de um hospital do litoral paulista, que constatou prevalência de 59%.[26]

Segundo Santos et al.,[27] o número de diagnosticados com IRA e que necessitam de terapia de substituição anualmente passou de 19,5 para 29,5 a cada 100 mil pacientes. Aproximadamente 12,5% dos incluídos neste estudo evoluíram para a forma mais grave, necessitando do tratamento. Esse é um índice elevado quando confrontado com outros estudos recentes, que encontraram 5,7%,[28] 7,2%[22] e 9,5%.[24] Os objetivos no manejo consistem em recuperar a função dos rins, identificar a causa primária da lesão, restaurar o equilíbrio das funções corpóreas, evitar novas complicações e, se possível, recuperar o tecido deteriorado. A decisão de incluir terapias dialíticas depende da disponibilidade de equipamentos, da gravidade do caso e das características do paciente. Em diversos casos, a terapia de substituição é realizada com urgência, entretanto medidas conservadoras são priorizadas antes do manejo intervencionista.

A coletados dos dados ocorreu do início ao fim da internação do paciente (alta ou falecimento), em que foram contabilizados 55 óbitos, totalizando 21,5% da amostra. Este desfecho, quando comparado com o de outros estudos realizados no Brasil, possui amplas variações: Santos et al.[27] encontraram 44,3%; Peres et al.,[29] 26,1% e Lima et al.[26] 75,5%. Em uma observação amplificada, é perceptível que este trabalho identificou bons preditores prognósticos, menor mortalidade e maior utilização de terapia de substituição renal, o que pode estar correlacionado.

CONCLUSÃO

A injúria renal aguda é uma condição frequente em ambiente de unidade de terapia intensiva, e os resultados do presente estudo sugerem que ambos os escores se tornam mais precisos quando aplicados em centros únicos para predizer a mortalidade e, também, que podem ser utilizados rotineiramente nesta localidade.

REFERÊNCIAS

1. Lameire N, Hoste E. Reflections on the definition, classification, and diagnostic evaluation of acute renal failure. Curr Opin Crit Care. 2004;10(6):468-75. doi: https://doi.org/10.1097/01.ccx.0000144939.24897.71
2. Brady HR, Brenner BM, Clarkson MR, Lieberthal W. Acute renal failure. In: Brenner BM, editor. Brenner and Rector's the kidney. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2000. p. 1206-9.
3. Ohnuma T, Uchino S, Toki N, Takeda K, Namba Y, Katayama S, Kawarazaki H, Yasuda H, Izawa J, Uji M, Tokuhira N, Nagata I; JSEPTIC (Japanese Society for Physicians and Trainees in Intensive Care) Clinical Trial Group. External Validation for Acute Kidney Injury Severity Scores: A Multicenter Retrospective Study in 14 Japanese ICUs. Am J Nephrol. 2015;42(1):57-64. doi: https://doi.org/10.1159/000439118
4. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. Am J Med. 1998;104(4):343-8. doi: https://doi.org/10.1016/s0002-9343(98)00058-8
5. Murugan R, Kellum JA. Acute kidney injury: what's the prognosis? Nat Rev Nephrol. 2011;7(4):209-17. doi: https://doi.org/10.1038/nrneph.2011.13

6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney International. 2012;(Suppl)2:1-138.
7. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. Am J Med. 1998;104(4):343-8. doi: https://doi.org/10.1016/s0002-9343(98)00058-8
8. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med. 1985; 13(10):818-29.
9. Costa e Silva VT, de Castro I, Liaño F, Muriel A, Rodríguez-Palomares JR, Yu L. Performance of the third-generation models of severity scoring systems (APACHE IV, SAPS 3 and MPM-III) in acute kidney injury critically ill patients. Nephrol Dial Transplant. 2011;26(12):3894-901. doi: https://doi.org/10.1093/ndt/gfr201
10. Ahlström A, Kuitunen A, Peltonen S, Hynninen M, Tallgren M, Aaltonen J, et al. Comparison of 2 acute renal failure severity scores to general scoring systems in the critically ill. Am J Kidney Dis. 2006;48(2):262-8. doi: https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.04.086
11. Maccariello ER, Valente C, Nogueira L, Ismael M, Valença RV, Machado JE, et al. Desempenho de seis modelos de predição prognóstica em pacientes críticos que receberam suporte renal extracorpóreo. Rev. bras. ter. intensiva. 2008;20(2):115-23. doi: https://doi.org/10.1590/S0103-507X2008000200001
12. Fiaccadori E, Maggiore U, Lombardi M, Leonardi S, Rotelli C, Borghetti A. Predicting patient outcome from acute renal failure comparing three general severity of illness scoring systems. Kidney Int. 2000;58(1):283-92. doi: https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00164.x
13. Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, Lang T, Ploder J, Lenz K, et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. Crit Care Med. 2002;30(9):2051-8. doi: https://doi.org/10.1097/00003246-200209000-00016
14. Ponce D, Zorzenon CP, Santos NY, Teixeira UA, Balbi AL. Injúria renal aguda em unidade de terapia intensiva: estudo prospectivo sobre a incidência, fatores de risco e mortalidade. Rev Bras Ter Intensiva. 2011;23(3):321-6. doi: https://doi.org/10.1590/S0103-507X2011000300010
15. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. Crit Care Med. 2006;34(7):1913-7. doi: https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000224227.70642.4F
16. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care. 2007;11(2):R31. doi: https://doi.org/10.1186/cc5713
17. d'Avila DO, Cendoroglo Neto M, dos Santos OF, Schor N, Poli de Figueiredo CE. Acute renal failure needing dialysis in the intensive care unit and prognostic scores. Ren Fail. 2004;26(1):59-68. doi: https://doi.org/10.1081/jdi-120028552
18. Lima EQ, Dirce MT, Castro I, Yu L. Mortality risk factors and validation of severity scoring systems in critically ill patients with acute renal failure. Ren Fail. 2005;27(5):547-56. doi: https://doi.org/10.1080/08860220500198771
19. Yu L, Santos BF, Burdmann EA, Suassuna JH, Batista PBP. Insuficiência renal aguda. Jornal Brasileiro de Nefrologia. 2007;29.
20. Hashmi M, Asghar A, Shamim F, Khan FH. Validation of acute physiologic and chronic health evaluation II scoring system software developed at The Aga Khan University, Pakistan. Saudi J Anaesth. 2016;10(1):45-9. doi: https://doi.org/10.4103/1658-354X.169474
21. Serpa Neto A, Assunção MS, Pardini A, Silva E. Feasibility of transitioning from APACHE II to SAPS III as prognostic model in a Brazilian general intensive care unit. A retrospective study. Sao Paulo Med J. 2015;133(3):199-205. doi: https://doi.org/10.1590/1516-3180.2013.8120014
22. Peres LA, Wandeur V, Matsuo T. Predictors of acute kidney injury and mortality in an Intensive Care Unit. J Bras Nefrol. 2015;37(1):38-46. English, Portuguese. doi: https://doi.org/10.5935/0101-2800.20150007
23. Samimagham HR, Kheirkhah S, Haghighi A, Najmi Z. Acute kidney injury in intensive care unit: incidence, risk factors and mortality rate. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2011;22(3):464-70.
24. Carmo PA, Amaral CF, Paiva AR, Ribeiro CC, Tonazio G, Bastos MG, et al. Insuficiência renal aguda dialítica: experiência em Hospital Universitário. J Bras Nefrol. 2006 [citado 2022 Jun 10];28(1):7-14. Disponível em: https://bjnephrology.org/wp-content/uploads/2019/11/jbn_v28n1a02.pdf
25. de Abreu KL, Silva Júnior GB, Barreto AG, Melo FM, Oliveira BB, Mota RM, et al. Acute kidney injury after trauma: Prevalence, clinical characteristics and RIFLE classification. Indian J Crit Care Med. 2010;14(3):121-8. doi: https://doi.org/10.4103/0972-5229.74170
26. Lima HM, Caseiro MM, Gagliani LH. Principais Fatores de Interpretação do Paciente com Insuficiência Renal Aguda na Unidade de Terapia Intensiva em Público na Baixa Santista- SP-Brasil. Revista UNILUS Ensino e Pesquisa. 2017;14(34):12-6.
27. Santos NY, Zorzenon CP, Araújo MF, Balbi AL, Ponce D. Estudo prospectivo observacional sobre a incidência de injúria renal aguda em unidade de terapia intensiva de um hospital universitário. J Bras Nefrol. 2009;31(3):206-11. doi: https://doi.org/10.1590/S0101-28002009000300006
28. Barcellos RD, Araújo CR. Prevalência de insuficiência renal aguda em pacientes críticos internados em unidades de terapia intensiva. Revista Espaço Ciência & Saúde. 2019;7(1):9-16.
29. Peres LA, Duarte PA, Venazzi A, Brito AA, Nascimento GH, Matsuo T. Preditores de lesão renal aguda e de mortalidade em unidade de terapia intensiva. Rev Bras Clin Med. São Paulo. 2012;10(2);106-11.

Síndrome DRESS por paracetamol

DRESS syndrome due to acetaminophen

Cássio Antônio Bezerra de Oliveira[1], Rudival Faial Moraes Júnior[2]

RESUMO

A síndrome DRESS é uma entidade rara e distinta, caracterizada por acometimento cutâneo e envolvimento de órgãos internos, com risco potencial de morte. O diagnóstico e o tratamento precoces são de vital importância. Relatos de DRESS por paracetamol são raros na literatura, razão pela qual apresentamos este caso. Paciente do sexo masculino, 56 anos, com surgimento de *rash* maculopapular, febre, linfadenopatia e hipereosinofilia 3 semanas após suspensão de paracetamol, associados ao antecedente familiar de reação a fármaco. Evoluiu bem após pulsoterapia com metilprednisolona.

Descritores: Síndrome de hipersensibilidade a medicamentos; Eosinofilia; Acetaminofen

ABSTRACT

DRESS syndrome is a rare and distinct entity characterized by cutaneous manifestations and internal organs involvement with a potential risk of death. Early diagnosis and treatment are vitally important. Reported cases of DRESS syndrome due to acetaminophen are rare in the literature, and that is the reason for this case report. A 56-year-old male patient with maculopapular rash, fever, lymphadenopathy, and hypereosinophilia three weeks after suspension of acetaminophen, associated with a family history of drug reaction. It progressed well after pulse therapy with methylprednisolone.

Keywords: Drug hypersensitivity syndrome; Eosinophilia; Acetaminophen

INTRODUÇÃO

A síndrome de reação a fármacos com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS, do inglês *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) é uma reação idiossincrática à droga caracterizada por um longo período de latência, febre, *rash*, linfadenopatia, eosinofilia e vasta gama de apresentações sistêmicas de moderada à severa intensidade. O reconhecimento dessa síndrome tem vital importância, porque a taxa de mortalidade atinge 10% a 20%,[1-6] sendo a necrose hepática a principal causa de óbito[1,5] e porque tratamento específico pode ser necessário. Relatos de DRESS por paracetamol são escassos na literatura, razão pela qual apresentamos este caso.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, branco, 56 anos de idade, garçom, internado no serviço de Clínica Médica da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMPA) relatando surgimento de erupção cutânea do tipo *rash* maculopapular pruriginoso generalizado com dermatite esfoliativa associada e febre 3 semanas após se automedicar com paracetamol 500mg ao dia, durante 4 dias, para tratamento de febre acompanhada de náuseas e vômitos, sintomas que ele atribuiu terem surgido devido à intoxicação alimentar (Figura 1).

De antecedentes pessoais, negava comorbidades e tabagismo. Referiu etilismo social, realização de cirurgia ortopédica para correção de defeito congênito dos

[1] Centro Universitário do Estado do Pará, Belém, PA, Brasil.
[2] Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, Belém, PA, Brasil.
Data de submissão: 26/7/2019. **Data de aceite:** 14/12/2019.
Autor correspondente: Cássio Antônio Bezerra de Oliveira. Centro Universitário do Estado do Pará – Avenida Almirante Barroso, 3.775 – Souza. CEP: 66613-903 – Belém, PA, Brasil – Tel.: 55 (91) 3205-9000 – E-mail: contatocaco@gmail.com
Fonte de auxílio à pesquisa: nenhuma.
Conflitos de interesse: nenhum.
Contribuição dos autores:
Concepção e delineamento do projeto: CABO.
Coleta, análise e interpretação de dados: CABO.
Redação e revisão crítica do manuscrito: CABO e RFMJ.
Aprovação da versão final do manuscrito a ser publicada: CABO.

joelhos na adolescência, uso de dipirona quando da necessidade de analgésico e desconhecimento de alergia a medicamentos, sendo aquela a primeira vez que fez uso de paracetamol. De antecedente familiar, contou que uma irmã evoluiu a óbito aguardando transplante hepático no ano anterior devido à hepatite fulminante desencadeada pelo uso de algum medicamento, que agora ele acreditava se tratar de paracetamol.

Ao exame físico, apresentou-se consciente e orientado no tempo e espaço (escala de coma de Glasgow 15), acianótico, anictérico, afebril (sob uso de dipirona), hemodinamicamente estável, levemente taquicárdico, eupneico em ar ambiente, com linfadenopatia cervical, axilar e inguinal, artralgia de mãos, punhos e joelhos e exames do aparelho cardiovascular, respiratório, abdome e trato geniturinário sem alterações.

Na investigação clínica, foram solicitados exames laboratoriais de sangue, como hemograma, proteína C-reativa (PCR), ureia, creatinina, sódio, potássio, cálcio, fósforo, magnésio, transaminase oxalacética (TGO), transaminase pirúvica (TGP), fosfatase alcalina, gama glutamil transferase (GGT), bilirrubinas, proteínas e frações, desidrogenase láctica (DHL), fator antinúcleo/anticorpos antinúcleo (FAN/ANA), anti-SM, anti-DNAn, anti-Ro, anti-La, anti-RNP, anti-histona, fator reumatoide (FR), anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP), complementos, culturas e sorologias para HIV e hepatites A (HAV), B (HBV) e C (HCV); urina rotina e urocultura; ultrassonografia abdominal e radiografias de tórax, mãos e punhos, joelhos e bacia, além de biópsia de pele.

Enquanto se aguardavam os resultados dos exames, fora prescrito tratamento direcionado para a principal hipótese aventada: uma farmacodermia. Assim, o paciente iniciou uso de anti-histamínico (loratadina 10mg ao dia) mais corticoide tópico (dexametasona creme) e hidrocortisona por via intravenosa (dose equivalente a 1mg/kg/dia de prednisona).

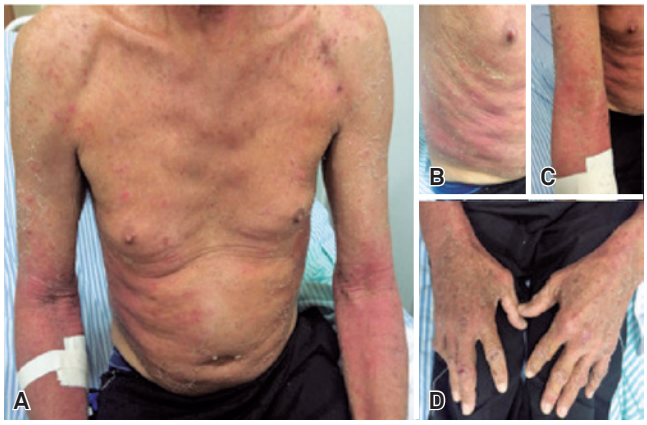


Figura 1. (A) *Rash* maculopapular pruriginoso e dermatite esfoliativa associada em paciente portador de síndrome DRESS por paracetamol. (B) Tórax, hipocôndrio e flanco lateral direitos do abdome. (C) Fossa cubital direita. (D) Dorso das mãos.

A investigação laboratorial revelou hemoglobina 15,1g/dL, leucócitos 20.900/mm^3 (normal: 4.000-10.000), eosinofilia 5.852/mm^3 (contagem diferencial %: neutrófilos 51/linfócitos 15/monócitos 2/eosinófilos 28/basófilos 0), plaquetas 372.000/mm^3, PCR 5,2mg/dL (normal: 0 a 1mg/dL), TGP 48U/L (normal: <42 U/L), DHL 614U/L (normal: <480U/L), função renal normal, FAN e demais autoanticorpos negativos, complementos séricos normais, sorologias para HIV e hepatites virais aguda e crônica negativas, além de resultado parcial (e, mais tarde, definitivo) de culturas negativo. Os exames de imagem revelaram, à ultrassonografia de abdome total, fígado com contornos mal definidos e acentuação discreta da ecogenicidade, e, às radiografias de mãos e punhos, joelhos e bacia, sinais moderados de osteoartrite. O resultado da biópsia de pele só fora disponibilizado após a alta do paciente e evidenciou dermatite perivascular e intersticial rica em linfócitos e eosinófilos, compatível com reação a fármaco (síndrome DRESS).

Afastadas infecções (culturas e sorologias negativas) e doenças do tecido conjuntivo (FAN negativo), a hipótese de farmacodermia tornou-se mais forte. Dentre todas elas, na presença de erupção cutânea, febre, hipereosinofilia, linfadenopatia e (possível) envolvimento hepático, o diagnóstico de síndrome DRESS pôde ser estabelecido pelos critérios de Bocquet et al.[14] e do *European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reaction* (RegiSCAR) (Tabela 1).

No começo da segunda semana de internação, a despeito do tratamento inicialmente prescrito, o paciente persistia com queixas de prurido e insônia e aumento na intensidade das artralgias, com necessidade de doses regulares de opioide (tramadol 400mg ao dia), além de amitriptilina 25mg ao dia prescrita como adjuvante para seus sintomas. Ele não apresentava febre nos controles de 24 horas, todavia fazia uso regular de dipirona como analgésico; também não apresentava melhora nos parâmetros laboratoriais, persistia com hipereosinofilia e sua TGP parecia seguir lenta curva em ascensão (48-52-79U/L). Nessa ocasião, decidimos proceder à minipulsoterapia com metilprednisolona 500mg ao dia por 3 dias (aproximadamente 7mg/kg ao dia), seguida de manutenção com 40mg de prednisona.

Logo após a minipulsoterapia, houve completo recrudescimento do *rash*. O paciente já não apresentava sintoma, não fazia mais uso de opioide nem de dipirona, e seus parâmetros laboratoriais finalmente normalizaram, à exceção da TGP, que seguia ligeiramente tocada.

Tabela 1. Critérios diagnósticos da síndrome DRESS

Bocquet et al.[14]*	RegiSCAR	J-SCAR†
Erupção cutânea medicamentosa	*Rash* agudo‡	*Rash* maculopapular surgido >3 semanas após o início da droga culpada
Anormalidades hematológicas:	Reação suspeita de ser fármaco-dependente‡	Sintomatologia persistente após suspensão da droga culpada
- Eosinófilos ≥1,5x10⁹/L	Hospitalização‡	Febre >38°C
- Presença de linfócitos atípicos	Febre >38°C§	Hepatite (ALT>100U/L) ou envolvimento de outro órgão
Envolvimento sistêmico:	Linfonodomegalia presente em ≥2 sítios§	Anormalidades dos leucócitos (≥1):
- Adenopatia (linfonodos ≥2cm de diâmetro)	Envolvimento de ≥1 órgão interno§	- Leucocitose (>11x10⁹/L)
- Hepatite (transaminases ≥2x LSN)	Anormalidades numéricas do sangue:§	- Linfócitos atípicos (>5%)
- Nefrite intersticial	- Linfócitos acima do LSN ou abaixo do LIN	- Eosinofilia (>1,5x10⁹/L)
- Pneumonite intersticial	- Eosinófilos acima do LSN	Linfadenopatia
- Cardite	- Plaquetas abaixo do LIN	Reativação do HHV-6

* Todos os três critérios são obrigatórios para o diagnóstico (pelo menos um hematológico e um sistêmico); † critérios para diagnóstico de síndrome de hipersensibilidade induzida por drogas. A síndrome de hipersensibilidade induzida por drogas típica é definida na presença de todos os 7 critérios, enquanto síndrome de hipersensibilidade induzida por drogas atípica é definida na presença dos cinco primeiros critérios apenas; ‡ critérios obrigatórios para o diagnóstico; § 3 desses 4 critérios são necessários para o diagnóstico.
RegiSCAR: *European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reaction*; J-SCAR: *Japanese Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reaction*; LSN: limite superior de normalidade; LIN: limite inferior de normalidade; ALT: alanina aminotransferase; HHV-6: herpes-vírus humano tipo 6.

Assim, procedemos à sua alta hospitalar, mantendo o uso de prednisona 40mg ao dia com retorno ambulatorial previsto em 15 dias para programação de descalonamento do corticoide, o qual fora suspenso em aproximadamente 2 meses com sucesso, recebendo alta também do ambulatório (Figura 2).

DISCUSSÃO

A síndrome DRESS é uma entidade rara, porém mais frequente que a necrólise epidérmica tóxica (NET) ou a síndrome de Stevens-Johnson (SSJ),[1,5] caracterizada por acometimento cutâneo e envolvimento de órgãos internos, com risco potencial de morte. Apesar de descrita na literatura desde o surgimento dos primeiros anticonvulsivantes, na década de 1930, com alcunhas diversas, como hipersensibilidade à dilantina, pseudolinfoma, síndrome mononucleose-like, hipersensibilidade à fenitoína, hipersensibilidade ao alopurinol[4,7-9] etc., foi somente em 1996 que a alcunha DRESS foi apresentada com critérios diagnósticos por Bocquet et al.[5,9] Desde então, a alcunha já sofreu revisão no nome (originalmente o R significava "*rash*", sendo substituído para "reação" devido ao acometimento cutâneo se manifestar de maneira não uniforme nas séries de casos) e nos critérios diagnósticos pelo RegiSCAR.[4,8,9] Recentemente, devido à eosinofilia não estar presente em todos os casos, como sugere a sigla DRESS, o grupo *Japanese Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reaction* (J-SCAR) propôs uma nova denominação: síndrome de hipersensibilidade induzida por drogas (DIHS, sigla do inglês *Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome*), com a introdução de um novo critério para o seu diagnóstico – reativação do vírus HHV-6.[3,5,7,9]

Não existem dados epidemiológicos de incidência da doença. Estima-se um risco populacional entre 1:1.000 e 1:10.000 exposições a drogas,[1,3,5,9-11] ou seja, bem maior que a incidência da SSJ, que é estimada em 1,2 a 6 casos por milhão.[1,5] Os fatores de risco também ainda não foram definidos. Todavia, é observado que, quanto maior o número de drogas em uso, maior é a chance de sua ocorrência.[11] Tanto que a *Food and Drug Administration* (FDA) recomenda que teste farmacogenômico seja realizado naqueles pacientes que usam diariamente mais de dez medicações a fim de mitigar os riscos da ocorrência de reações a fármacos.[5]

O mecanismo preciso envolvido na patogênese da síndrome DRESS também é desconhecido. É possível que seja multifatorial. Estão implicados:[1-5,8,9,11] anormalidades enzimáticas para detoxificação das drogas com consequente acúmulo de metabólitos reativos; reativação sequencial de vírus do herpes, como citomegalovírus (CMV), vírus Epstein-Barr (EBV), herpes-vírus humano tipos 6 e 7 (HHV-6 e -7) e predisposição genética relacionada a alelos específicos do HLA (área promissora de atuação da farmacogenômica).

São anticonvulsivantes aromáticos, como fenitoína, carbamazepina e fenobarbital, e sulfonamidas, como dapsona e sulfasalazina, as drogas que mais frequentemente desencadeiam DRESS.[1,3,5,7,9,11] Em uma revisão de casos, carbamazepina, lamotrigina e fenobarbital responderam por um terço de todos os casos.[3] Contudo, qualquer fármaco parece poder originar DRESS. A

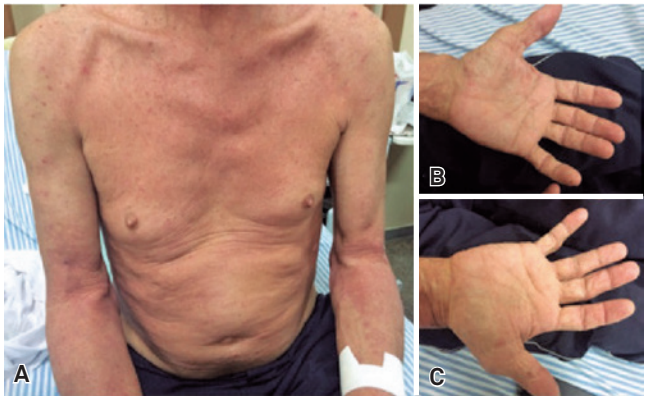


Figura 2. (A) Paciente portador de síndrome DRESS por paracetamol após pulsoterapia com metilprednisolona. (B e C) Descamação lamelar remanescente em face palmar de ambas as mãos.

extensa lista de fármacos implicados disponível na literatura no formato de relatos de caso comprova isso. No caso do paracetamol em específico, acreditamos que nosso relato seja o terceiro caso publicado no mundo.[1,2] Há citação do acetaminofeno como droga culpada em pelo menos outros pares de casos, porém, nesses relatos,[10,12] os pacientes faziam uso concomitante de outras medicações, não sendo possível realizar nexo causal com 100% de segurança de DRESS por paracetamol.

Os critérios diagnósticos de DRESS originalmente propostos por Bocquet et al. incluem erupção cutânea, anormalidades hematológicas e envolvimento sistêmico, sendo obrigatória a presença dos três critérios. Os critérios para diagnóstico de DRESS propostos pelo RegiSCAR tornaram obrigatória a presença dos seguintes três critérios: *rash* agudo, reação suspeita de ser fármaco-dependente, hospitalização; acrescidos de mais três dos quatro seguintes critérios: febre >38°C, linfonodomegalia envolvendo dois ou mais sítios, envolvimento de um ou mais órgãos internos, anormalidades hematológicas de contagem. Por fim, os critérios para diagnóstico de DIHS típica propostos pelo J-SCAR tornam obrigatória a presença dos sete seguintes critérios: *rash* maculopapular surgido após >3 semanas do início do uso da droga culpada, persistência dos sintomas clínicos após suspensão da droga culpada, febre >38°C, anormalidade hepática ou envolvimento de outro órgão, anormalidade dos leucócitos, linfadenopatia, reativação de HHV-6, sendo diagnosticados como DIHS atípica os casos que só preencherem os cinco primeiros critérios.

O diagnóstico diferencial inclui principalmente infecções, síndrome paraneoplásica (leucemias e linfomas), doenças do tecido conjuntivo (doença de Still do adulto, lúpus eritematoso sistêmico e vasculites), hipereosinofilia idiopática e hepatite viral.[3,5,6] Uma anamnese bem colhida e um exame físico pormenorizado, aliados à realização de hemoculturas, anticorpo antinuclear (ANA) e sorologias para hepatites, micoplasma e clamídia, são indispensáveis. Quando três ou mais desses exames complementares são negativos, pontuam um ponto em outro escore proposto pelo RegiSCAR para diagnóstico de *DRESS* (Tabela 2).[3,5,8] Já em relação às outras farmacodermias, a característica marcante da síndrome DRESS que permite diferenciá-la da NET/SSJ, por exemplo, é o longo período de latência, ou seja, o início tardio dos sintomas em relação ao período de introdução da droga culpada (3 semanas a 3 meses), além da persistência ou do agravamento desses sintomas mesmo após a suspensão da droga.[3,5-7,11]

O nosso paciente apresentou período de latência de 3 semanas para o surgimento de erupção cutânea após a suspensão da droga culpada, e seus sintomas persistiram por mais 2 semanas até serem abortados com tratamento durante a internação. No nosso caso, estavam presentes febre, leucocitose, hipereosinofilia, linfonodomegalia generalizada, poliartralgia e possível envolvimento hepático. Preenchiam-se critérios de DRESS tanto por Bocquet et al. quanto pelo RegiSCAR, mesmo quando não se considera o envolvimento hepático. Nunca preencheria os critérios de DIHS típica, devido à não disponibilidade de métodos para verificação de reativação do HHV-6 em nosso serviço (elevação dos níveis de HHV-6 DNA ou elevação dos títulos de HHV-6 IgG, que ocorre 2 a 3 semanas após o início do *rash*, independentemente de tratamento).[1,3-5,7,9]

Kennebeck[13] calculou a frequência das manifestações clínicas e laboratoriais da síndrome DRESS: febre (90% a 100%), erupção cutânea (87% a 90%), linfadenopatia (70%), hepatite (50% a 60%), anormalidades hematológicas (23% a 50%), edema periorbital e orofacial (25%), mialgia e artrite (20%), nefrite (11%), faringite (10%) e acometimento pulmonar (9%).[1,5] Devemos ter em mente que os critérios clínicos para essa síndrome não vão estar todos presentes ao mesmo tempo, e a severidade desses sintomas fornece apenas um guia prognóstico: geralmente os pacientes desenvolvem inicialmente dois ou três critérios da síndrome para, em seguida, passo a passo, surgirem outros.[7] Isso poderia explicar por que nosso paciente apresentava anormalidade hematológica (leucocitose com hipereosinofilia >6.000/mm^3, considerado fator de mau prognóstico),[5,6,9] sem chegar a apresentar acometimento hepático marcante, sendo aquela menos frequente que esse.

A pedra angular do tratamento da síndrome DRESS é a suspensão imediata da droga culpada.[1,3-6,11] Teste *in vitro* de ativação/transformação linfocitária pode auxiliar a

Tabela 2. Escore para classificação dos casos de DRESS como definitivo, provável, possível, ou não DRESS

Escore	-1	0	1	2	Mínimo	Máximo
Febre ≥38,5°C	Não/X	Sim			-1	0
Linfonodomegalia		Não/X	Sim		0	1
Eosinofilia		Não/X			0	2
Eosinófilos			0,7-1,499x10⁹U/L	≥1,5x10⁹U/L		
Eosinófilos, se leucócitos <4,0x10⁹U/L			10%-19,9%	≥20%		
Linfócitos atípicos		Não/X	Sim		0	1
Manifestação cutânea:					-2	2
Extensão do *rash* (% superfície corporal)		Não/X	>50%			
Rash sugestivo de DRESS	Não	X	Sim			
Biópsia sugestiva de DRESS	Não	Sim/X				
Envolvimento de órgãos*					0	2
Fígado		Não/X	Sim			
Rim		Não/X	Sim			
Músculo/coração		Não/X	Sim			
Pâncreas		Não/X	Sim			
Outro órgão		Não/X	Sim			
Resolução ≥15 dias	Não/X	Sim			-1	0
Pesquisa de outras causas						
Anticorpo antinuclear						
Hemocultura						
Sorologia para HAV/HBV/HCV						
Clamídia/micoplasma						
Se nenhuma positiva e ≥3 negativas			Sim		0	1
Escore total					**-4**	**9**

Fonte: Kardaun et al.[8]
X: desconhecido/inclassificável; HAV: vírus da hepatite A; HBV: vírus da hepatite B; HCV: vírus da hepatite C.
* Após exclusão de outras causas: 1, um órgão; 2, dois ou mais órgãos. Escore final <2, não DRESS; escore final 2 a 3, caso possível; escore final 4 a 5, caso provável; escore final >5, caso definitivo.

identificação da droga culpada, principalmente nos casos de associação de fármacos, porém ainda não está padronizado para a maioria das drogas, é de difícil realização, tem baixas sensibilidade e especificidade e é esperado negativo durante a fase aguda da síndrome.[4,6,11] Testes cutâneos são seguros e úteis na identificação da droga culpada em DRESS induzida por anticonvulsivantes.[4,6]

Não há na literatura diretrizes para tratamento específico da síndrome DRESS.[1,3,4,11] As revisões de literatura disponíveis criticam a maioria dos relatos de caso por não citarem qual o corticoide e a posologia utilizados no tratamento.[3] De maneira geral, corticoides tópicos, orais e intravenosos (incluído, pulsoterapia com metilprednisolona) e associação de imunoglobulina intravenosa, ciclosporina e ganciclovir são alternativas a depender da gravidade do caso.[1,4-6]

No nosso caso, não precisamos suspender o paracetamol, pois o paciente fez uso do medicamento pela primeira vez na vida por um breve período de tempo para tratamento sintomático de febre e não fazia mais uso regular da droga culpada quando internou. Nosso paciente, apesar de não apresentar envolvimento marcante de órgão interno, necessitou de pulsoterapia com metilprednisolona, devido à deterioração clínica, a despeito do uso de corticoide 1mg/kg ao dia, e tal fato talvez possa ser justificado pela hipereosinifilia que, segundo alguns autores, é marcador de mau prognóstico.[6]

Familiares devem ser aconselhados sobre suscetibilidade genética para ocorrência de DRESS.[2,11] Parentes de primeiro grau têm risco quatro vezes maior para desenvolvimento da síndrome.[2] A irmã do paciente evoluíra a óbito no ano anterior por hepatite medicamentosa, possivelmente relacionada ao paracetamol. O aconselhamento para os 11 irmãos do paciente fora realizado pela equipe médica na alta.

REFERÊNCIAS

1. Tank ND, Karelia BN, Bhansali NB. Paracetamol Induced Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (Dress Syndrome): A Case Report. Int J Pharm Sci Rev Res. 2015;32(1):246-8.
2. Ponce-Rodríguez M, Mendoza R. Sindrome DRESS inducido por paracetamol. Reporte de un caso. Dermatol Peru. 2012 [cited 2022 Apr 1];22(1):46-9. Available from: https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/dermatologia/v22_n1/pdf/a09v22n1.pdf

3. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS Syndrome: A Literature Review. Am J Med. 2011; 124(7):588-97. doi: https://doi.org/10.1016/j.amjmed. 2011.01.017
4. Choudhary S, McLeod M, Torchia D, Romanelli P. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome. J Clin Aesthet Dermatol. 2013;6(6):31-7. PMID: 23882307
5. Criado PR, Criado RF, Avancini JM, Santi CG. Drug reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) / Drug-induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS): a review of current concepts. An Bras Dermatol. 2012;87(3):435-49. doi: https://doi.org/10.1590/s0365-05962012000300013
6. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome. Part II. Management and therapeutics. J Am Acad Dermatol. 2013; 68(5):709.e1-9; quiz 718-20. doi: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.01.032
7. Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. Brit J Dermatol. 2007;156(5):1083-4. doi: https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.07807.x
8. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici BB, Mockenhaupt M, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? Brit J Dermatol. 2007;156(3):609-11. doi: https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07704.x
9. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome. Part I. Clinical perspectives. J Am Acad Dermatol. 2013;68(5):693.e1-14; quiz 706-8. doi: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.01.033.
10. Ben-Ari K, Goldberg I, Shirazi I, Amitay I, Sigler M, Brenner S. An unusual case of DRESS syndrome. J Dermatol Case Reports. 2008;2(3):39-42. doi: https://doi.org/10.3315/jdcr.2008.1016
11. De Greef E, Mennie K, Muise A. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. Canad Med Assoc J. 2009;182(5):481-1. doi: https://doi.org/10.1503/cmaj.090709
12. Jeffy B, Callen JP, Waldman M. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) associated with acetaminophen and reactivation of HHV-6. J Am Acad Dermatol. 2010;62(3):AB39.
13. Kennebeck GA. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. J Am Board Fam Pract. 2000;13(5):364-70.
14. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). Semin Cutan Med Surg. 1996;15(4):250-7. doi: https://doi.org/10.1016/s1085-5629(96)80038-1

Enterite mesentérica como complicação rara do lúpus eritematoso sistêmico

Mesenteric enteritis as a rare complication of systemic lupus erythematosus

Mathias Silvestre de Brida[1], Renan da Silva Meireles[1], Renata Vernetti Giusti[2], Umberto Lopes de Oliveira Filho[2], Mariana Palazzo Carpena[1]

RESUMO

A dor abdominal no paciente com lúpus eritematoso sistêmico tem amplo espectro clínico, variando desde condições inespecíficas, como diarreia e vômitos, até eventos de importante morbimortalidade, como o abdome agudo inflamatório e/ou perfurativo. A seguir, descreve-se um caso de paciente do sexo feminino, de 23 anos, internada por dor abdominal associada a vômitos e à diarreia crônica e progressiva. Foi diagnosticada com lúpus eritematoso sistêmico há 2 anos. Durante a internação, evoluiu com quadro de abdome agudo, e foi realizada tomografia computadorizada de abdome, revelando importante edema de parede intestinal difuso. Isso, somado a alterações clínico-laboratoriais, permitiu o diagnóstico de enterite lúpica. Foi realizado tratamento conservador, com corticoterapia e terapia de suporte com correção de distúrbios eletrolíticos severos, sendo iniciado ciclofosfamida, com resolução dos sintomas gastrintestinais.

Palavras-chave: Lúpus eritematoso sistêmico; Dor abdominal; Enterite; Abdômen agudo; Trato gastrointestinal

ABSTRACT

Abdominal pain in patients with systemic lupus erythematosus has a broad clinical spectrum, ranging from nonspecific symptoms, such as diarrhea and vomiting, to events of significant morbidity and mortality, such as acute inflammatory and/or perforating abdomen. This article describes a case of a 23-year-old female patient hospitalized for abdominal pain, associated with vomiting and progressive chronic diarrhea. She was diagnosed with systemic lupus erythematosus 2 years ago. During hospitalization, the patient progressed with acute abdomen, and an abdominal computed tomography scan was performed, revealing major diffuse intestinal wall edema. This, added to clinical and laboratories alterations, allowed the diagnosis of lupus enteritis. A conservative treatment with corticotherapy and supportive therapy with correction of severe electrolyte disturbances were initiated, as well as the prescription of cyclophosphamide, with resolution of gastrointestinal symptoms.

Keywords: Lupus erythematosus, systemic; Abdominal pain; Enteritis; Abdomen, acute; Gastrointestinal tract

INTRODUÇÃO

A dor abdominal é queixa comum entre os pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), podendo estar presente em até 40% dos casos.[1] Além das clássicas etiologias, como colecistite aguda, doença péptica[1] e pancreatite aguda,[2] deve-se atentar para causas associadas ao LES e a seu tratamento, como infecções relacionadas à imunossupressão,[3] pseudo-obstrução intestinal[4] e enterite lúpica.[1] Definida pelo *British Isles Lupus Assessment Group* (BILAG) como uma vasculite ou inflamação da parede intestinal, a enterite lúpica é uma complicação rara, porém grave, tornando o diagnóstico e o tratamento precoces de extrema importância.[5]

[1] Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre, RS, Brasil.
[2] Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil.
Data de submissão: 24/8/2019. **Data de aceite:** 20/9/2019.
Autor correspondente: Mathias Silvestre de Brida. Rua Antônio Joaquim Mesquita, 570 – Passo da Areia. CEP: 91350-180 – Porto Alegre, RS, Brasil – Tel.: 55 (48) 99964-3409 – E-mail: mathias-sb@hotmail.com
Fonte de auxílio à pesquisa: nenhuma. **Conflitos de interesse**: nenhum.
Contribuição dos autores:
Concepção e delineamento do projeto: MSB, RSM e RVG.
Coleta, análise e interpretação de dados: MSB, RSM e RVG.
Redação e revisão crítica do manuscrito: MSB, RSM e RVG.
Aprovação da versão final do manuscrito a ser publicada: MSB, RSM, RVG, MPC e ULOF.

O objetivo deste relato foi descrever um caso de paciente internada por dor abdominal associada a vômitos e à diarreia crônica e progressiva.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 23 anos, branca, com diagnóstico de LES há cerca de 2 anos (fator antinúcleo – FAN – reagente 1:2.560 padrão pontilhado; anti-Sm reagente 480; anti-DNA não reagente, associado a *rash* malar; fotossensibilidade; alopecia cicatricial; lúpus cutâneo subagudo anular com predomínio em membros superiores e úlceras nasais). Estava em uso irregular de hidroxicloroquina, prednisona e metotrexato. A paciente foi admitida na emergência com dor abdominal difusa do tipo cólica, náuseas, vômitos e distensão abdominal. Relatou história de diarreia com início há cerca de 3 meses e que se intensificaram nas últimas semanas. Não tinha alterações urinárias, febre e nem outros sintomas constitucionais.

Ao exame físico da admissão, estava orientada, lúcida, desidratada, hipocorada, com *rash* malar exacerbado e edema em membros e face. Na avaliação abdominal, ruídos hidroaéreos diminuídos, distendido, levemente doloroso difusamente à palpação, sem sinais de peritonismo. Restante dos sistemas estavam sem alterações significativas.

Exames laboratoriais foram solicitados, revelando anemia normocítica e normocrômica (hemoglobina em 11,6g/dL; volume corpuscular médio em 82,1fl; hemoglobina corpuscular media em 28,4pg); leucócitos em 5.070/mmL; linfopenia (619/mmL); plaquetas em 289.000/mmL; velocidade de hemossedimentação em 10,0mm/h; proteína C-reativa (PCR) em 19,9mg/L; C3 em 66,3mg/dL (valor de referência: 90 a 180mg/dL) e C4 em 7,65 mg/dL (valor de referência: 10 a 40mg/dL); anti-DNA em 1:40; creatinina em 0,6mg/dL; ureia em 48mg/dL; albumina em 2,9g/dL; exame parcial de urina proteína 1+, 22 hemácias por campo, sete leucócitos por campo, sem cilindros; provas de função renal e hepáticas normais; hemoculturas e uroculturas negativas.

Um dia após a admissão, uma ecografia de abdome foi realizada, com pequena quantidade de líquido livre na pelve e discretos sinais de irritação peritoneal a compressão com transdutor. No mesmo dia, evoluiu com piora importante de quadro abdominal e sistêmico, com sinais de irritação peritoneal (sinal de Blumberg presente) e hipotensão arterial, porém sem outras disfunções orgânicas. Foi realizada tomografia computadorizada (TC) de abdome de urgência (Figuras 1), evidenciando distensão hidroaérea difusa, sinal do duplo halo (edema de alças), predominantemente em íleo distal, moderada quantidade de líquido livre na cavidade abdominal e derrame pleural bilateral. Tais achados, em conjunto com dados clínico-laboratoriais, tornaram a enterite lúpica o principal diagnóstico.

O manejo conservador inicial foi proposto após avaliação da equipe de cirurgia geral. Foram feitos então tratamento de suporte e correção de distúrbios hidroeletrolíticos secundários à má absorção, sendo iniciada antibioticoterapia intravenosa (piperacilina-tazobactam) por possibilidade de translocação bacteriana, e corticoterapia intravenosa em altas doses por 5 dias. Além disso, afastaram-se causas medicamentosas, infecciosas e demais condições inflamatórias possivelmente associadas.

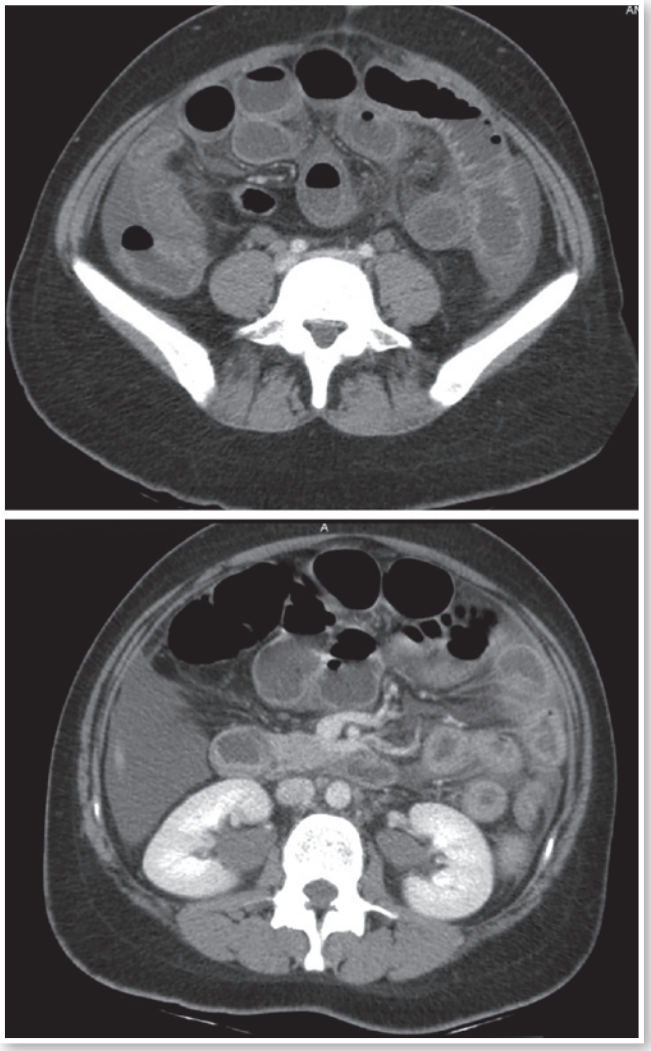


Figura 1. Tomografia de abdome demonstrando edema da parede do intestino delgado (jejuno e íleo) com sinal-alvo (espessamento anormal da parede do intestino e realce) e ascite.

Após terapia inicial, foi realizada nova imagem (Figura 2), para exclusão de complicações por manutenção de episódios febris, a qual revelou significativa melhora radiológica, sem distensão de alças ou espessamento de paredes intestinais. Evoluiu com resolução do quadro abdominal, sem diarreia ou vômitos, tendo alta hospitalar com prednisona 40mg ao dia, hidroxicloroquina 400mg ao dia, dose única de ciclofosfamida 500mg/m^2/superfície corporal (SC) com plano de iniciar azatioprina em acompanhamento ambulatorial.

DISCUSSÃO

A enterite lúpica é uma complicação rara do LES, presente em apenas 1% a 2% dos que se apresentam com dor abdominal,[6] acompanhada de alta taxa de mortalidade se não houver início de tratamento precoce.[7]

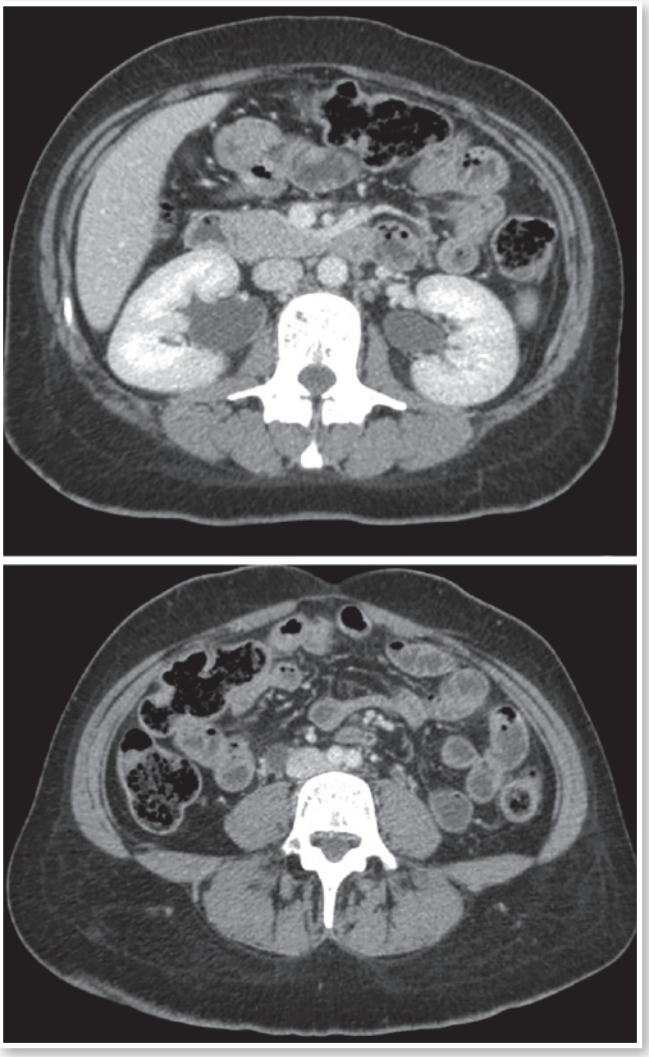


Figura 2. Tomografia computadorizada abdominal do mesmo paciente, mostrando uma regressão acentuada do edema intestinal após o tratamento.

A fisiopatologia envolvida ainda é incerta, porém muitos autores acreditam que depósitos de imunocomplexos seriam os responsáveis pelas lesões microvasculares, podendo causar isquemia intestinal.[8]

O amplo espectro de apresentação clínica abrange desde desconforto abdominal inespecífico, diarreia e distensão abdominal, até quadros graves de abdome agudo com sangramento maciço. A dor abdominal é o principal sintoma, descrito em até 97%, e a ascite é o principal sinal clínico, sendo encontrado em até 70% dos casos.[9] Os locais predominantes de acometimento intestinal são o íleo (85%) e o jejuno (80%), sendo muito frequente ambos serem acometidos.[9,10]

Quanto aos exames de imagem, a radiografia inicialmente é normal na maioria dos casos, e a ecografia abdominal pode demonstrar paredes espessadas e líquido livre.[11] Contudo, o padrão-ouro para o diagnóstico é a TC de abdome, revelando distensão de alças intestinais, espessamento focal ou difuso da parede intestinal, realce alterado (sinal do halo), ingurgitamento de vasos mesentéricos (sinal do pente), atenuação da gordura mesentérica e ascite.[10,12] A arteriografia tem valor limitado, uma vez que a doença acomete vasos pequenos.[1]

As complicações possíveis são diversas, tendo na isquemia mesentérica – principal delas – a maior causa de mortalidade. Nesse caso, a necessidade de tratamento cirúrgico confere pior prognóstico.[1] Quando não há evidência de perfuração intestinal, a isquemia mesentérica é potencialmente reversível, sendo tal fato indicativo de tratamento conservador, que inclui corticoide em altas doses (prednisona 1 a 2mg/kg ao dia) ou pulsoterapia com metilprednisolona 1g ao dia, por 3 dias. No caso de tratamento refratário, indica-se pulso de ciclofosfamida (0,75 a 1g/m^2/superfície corporal).[5,7,9,11] O índice de recorrência é maior em pacientes com espessura da parede da alça intestinal acima de 9mm em TC e nos que acumulam menor dose de imunossupressores.[9]

Existe uma discussão sobre a relação da atividade do LES e o surgimento da enterite lúpica. Buck et al.[13] encontraram apenas pacientes com dor abdominal aguda e doença ativa (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* – SLEDAI >8), que foram diagnosticados com enterite lúpica. Um ano após, estudo publicado com 175 pacientes lúpicos com dor abdominal não encontrou diferenças no escore entre outras causas de dor abdominal e a enterite lúpica.[11] O presente relato descreve alterações significativas que sustentam tal relação, uma vez que a positividade do anti-DNA, o consumo do complemento, o *rash* malar, a hematúria e a piúria (marcadores de atividade segundo escore SLEDAI-2K) estavam presentes durante o surgimento dos sintomas.

Devido à ampla gama de diagnósticos diferenciais de dor abdominal nos pacientes com LES, a lembrança da enterite lúpica como etiologia se torna indispensável, uma vez que seu manejo terapêutico precoce tem impacto significante na gravidade e no desfecho dos pacientes.[7]

REFERÊNCIAS

1. Sultan SM, Ioannou Y, Isenberg DA. A review of gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford). 1999;38(10):917-32. doi: https://doi.org/10.1093/rheumatology/38.10.917
2. Breuer GS, Baer A, Dahan D, Nesher G. Lupus-associated pancreatitis. Autoimmun Rev. 2006;5(5):314-8. doi: https://doi.org/10.1016/j.autrev.2005.11.004
3. Hallegua DS, Wallace DJ. Gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. Curr Opin Rheumatol. 2000;12(5):379-85. doi: https://doi.org/10.1097/00002281-200009000-00005
4. Cacoub P, Benhamou Y, Barbet P, Piette JC, Le Cae A, Chaussade S, et al. Systemic lupus erythematosus and chronic intestinal pseudoobstruction. J Rheumatol. 1993;20(2):377-81.
5. Isenberg DA, Rahman A, Allen E, Farewell V, Akil M, Bruce IN, et al. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford). 2005;44(7):902-6. doi: https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh624
6. Kishimoto M, Nasir A, Mor A, Belmont HM. Acute gastrointestinal distress syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus. 2007;16(2):137-41. doi: https://doi.org/10.1177/0961203306075739
7. Kwok SK, Seo SH, Ju JH, Park KS, Yoon CH, Kim WU, et al. Lupus enteritis: clinical characteristics, risk factor for relapse and association with anti-endothelial cell antibody. Lupus. 2007;16(10):803-9. doi: https://doi.org/10.1177/0961203307082383
8. Kaneko Y, Hirakata M, Suwa A, Satoh S, Nojima T, Ikeda Y, et al. Systemic lupus erythematosus associated with recurrent lupus enteritis and peritonitis. Clin Rheumatol. 2004;23(4):351-4. doi: https://doi.org/10.1007/s10067-004-0882-y
9. Kim YG, Ha HK, Nah SS, Lee CK, Moon HB, Yoo B. Acute abdominal pain in systemic lupus erythematosus: factors contributing to recurrence of lupus enteritis. Ann Rheum Dis. 2006;65(11):1537-8. doi: https://doi.org/10.1136/ard.2006.053264
10. Byun JY, Ha HK, Yu SY, Min JK, Park SH, Kim HY, et al. CT features of systemic lupus erythematosus in patients with acute abdominal pain: emphasis on ischemic bowel disease. Radiology. 1999;211(1):203-9. doi: https://doi.org/10.1148/radiology.211.1.r99mr17203
11. Lee CK, Ahn MS, Lee EY, Shin JH, Cho YS, Ha HK, et al. Acute abdominal pain in systemic lupus erythematosus: focus on lupus enteritis (gastrointestinal vasculitis). Ann Rheum Dis. 2002;61(6):547-50. doi: https://doi.org/10.1136/ard.61.6.547
12. Ko SF, Lee TY, Cheng TT, Ng SH, Lai HM, Cheng YF, et al. CT findings at lupus mesenteric vasculitis. Acta Radiol. 1997;38(1):115-20. doi: https://doi.org/10.1080/02841859709171253
13. Buck AC, Serebro LH, Quinet RJ. Subacute abdominal pain requiring hospitalization in a systemic lupus erythematosus patient: a retrospective analysis and review of the literature. Lupus. 2001;10(7):491-5. doi: https://doi.org/10.1191/096120301678416051

Uso clínico do rituximabe em doenças autoimunes

Clinical use of rituximab for autoimmune diseases

Marcus Villander Barros de Oliveira Sá[1], Gustavo Henrique de Sá Miranda Cavalcante Filho[1], Luydson Richardson Silva Vasconcelos[2], Francisco José Trindade Barretto[1]

RESUMO

Doenças autoimunes são doenças universais, e os diagnósticos e tratamentos primários são habitualmente iniciados por clínicos em enfermarias ou ambulatórios, antes de serem encaminhados a especialistas. Além disso, pacientes em uso de biológicos internados em hospitais gerais têm sido cada vez mais frequentes na prática clínica. Conhecer o perfil de segurança, as indicações e os efeitos colaterais dessas drogas deve ser preocupação dos clínicos. Neste trabalho, foi realizada revisão de literatura sobre terapia biológica com rituximabe no tratamento das principais doenças autoimunes sistêmicas da prática clínica: artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, vasculites relacionadas aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilo, púrpura trombocitopênica imune e espondilite anquilosante.

Descritores: Rituximab; Doenças autoimunes; Antígenos CD20; Autoimunidade; Anticorpos monoclonais

ABSTRACT

Autoimmune diseases are universal diseases and primary diagnosis and treatment are typically initiated by internists in wards or outpatient clinics before being referred to specialists. In addition, patients on use of biologicals hospitalized in general hospitals have been increasingly common in clinical practice. Knowing the safety profile, the indications, and the side effects of these drugs should be a concern for the internists as well. In this study, the literature review was performed on biological therapy with Rituximab for treating the main systemic autoimmune diseases of clinical practice: rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides, immune thrombocytopenic purpura, and ankylosing spondylitis.

Keywords: Rituximab; Autoimmune diseases; Antigens, CD20; Autoimmunity; Antibodies, monoclonal

INTRODUÇÃO

Rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico anti-CD20 do tipo IgG1 que atua destruindo os linfócitos B do sistema imunológico, por meio da ligação com o marcador de superfície CD20, e poupando as células que não possuem esse marcador, como as células-tronco e os plasmócitos.[1]

Inicialmente aprovado em 1997 para o tratamento de linfoma não Hodgkin de células B,[2] o uso do rituximabe foi expandido para incluir doenças autoimunes, como artrite reumatoide (AR), lúpus eritematoso sistêmico (LES), vasculites relacionadas aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), doenças de IGG4, púrpura trombocitopênica imune (PTI), entre outras. Uma vez que as células B se diferenciam e produzem imunoglobulinas, proteínas que exercem papel na patogênese das doenças autoimunes, especialmente as mediadas por anticorpo ou por imunocomplexo (reações de hi-

[1] Real Clínica Médica, Real Hospital Português de Beneficência em Pernambuco, Recife, PE, Brasil.
[2] Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, PE, Brasil.
Data de submissão: 9/7/2019. **Data de aceite:** 19/7/2019.
Autor correspondente: Marcus Villander Barros de Oliveira Sá. Rua Telles Júnior, 65 – Aflitos. CEP: 52050375 – Recife, PE, Brasil – Tel.: 55 (81) 3416-1090 – E-mail: marcusvillander@yahoo.com.br
Fonte de auxílio à pesquisa: nenhuma. **Conflitos de interesse**: nenhum.
Contribuição dos autores:
Concepção e delineamento do projeto: MVBOS e GHSMCF.
Coleta, análise e interpretação de dados: MVBOS e GHSMCF.
Redação e revisão crítica do manuscrito: MVBOS, GHSMCF, FJTB e LRSV.
Aprovação da versão final do manuscrito a ser publicada: MVBOS, GHSMCF, FJTB e LRSV.

persensibilidade tipo II e tipo III), a destruição dessas células de defesa pode resultar em controle de sintomas e/ou remissão de doença.

MÉTODOS

Trata-se de revisão não sistemática de literatura sobre mecanismo de ação, uso clínico e efeitos colaterais do rituximabe em doenças autoimunes com uso das bases de dados PubMed®, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), em português e inglês, com seleção de artigos publicados até 2017.

LINFÓCITO B

Os linfócitos B têm papel crítico na patogênese de várias doenças autoimunes por sua capacidade de produzir citocinas, apresentar antígenos, interagir com células T e se transformar em plasmócitos produtores de anticorpos.[3-5] A perda da imunotolerância dessas células contribui para a patogênese das doenças autoimunes, principalmente as mediadas por imunocomplexos.[4,6-9]

O linfócito B, desde as linhagens iniciais de amadurecimento como linfócito pré-B até o linfócito B maduro de memória, possui fosfoproteína transmembrana que reside nos domínios lipídicos da membrana plasmática denominada *cluster of diferentiation 20* (CD20).[10] O CD20 funciona como um canal condutor de cálcio que regula a ativação dos linfócitos B e sua progressão no ciclo celular,[11] deixando de existir quando os linfócitos B diferenciam-se em plasmócitos.

RITUXIMABE

Anticorpo monoclonal quimérico tipo IgG1 possui peso molecular de 145 kilodaltons e é composto de duas cadeias pesadas de 451 aminoácidos e duas cadeias leves de 213 aminoácidos.[1] Tem como alvo o CD20 do linfócito B e se liga a ela com uma afinidade de aproximadamente 8,0 nanômetros, promovendo sua ação citolítica.[1] Quando infundido em doses terapêuticas, é capaz de conduzir à rápida e completa depleção dos linfócitos B por meio dos seguintes mecanismos: indução de citotoxicidade mediada por anticorpo e dependente de complemento promovendo lise celular; impedimento da progressão do crescimento celular; estimulação da apoptose celular.[12,13] A destruição do linfócito B pela interação do rituximabe com o CD20 leva à redução de imunoglobulinas e da apresentação antigênica ao linfócito T e pode resultar em controle de sintomas e/ou remissão de doenças imunomediadas.[2]

RITUXIMABE NO TRATAMENTO DE DOENÇAS AUTOIMUNES

Artrite reumatoide

O rituximabe foi aprovado em 2008 para pacientes com AR com doença moderada a grave que não respondem adequadamente a drogas antirreumáticas modificadoras de doença sintéticas e pelo menos um droga biológica, como o antifator de necrose tumoral alfa (anti-TNF-α). Dois ensaios clínicos comprovaram seu benefício. O primeiro, publicado em 2004, randomizou 161 pacientes em quatro grupos distintos: Grupo 1, rituximabe; Grupo 2, rituximabe + metotrexato; Grupo 3, rituximabe + ciclofosfamida e Grupo 4, manutenção do metrotrexato (controle). O objetivo primário analisado foi melhora clínica em 24 semanas e o secundário, a melhora clínica em 48 semanas. O rituximabe associado ao metrotrexato (Grupo 2) ou a ciclofosfamida (Grupo 3) foi mais eficaz que o metrotrexato para o controle da doença após 24 semanas, e o grupo metrotrexato + rituximabe manteve o benefício na semana 48.[14]

O segundo ensaio clínico, o REFLEX, publicado em 2006, verificou o uso do rituximabe em pacientes com AR refratário ao metrotrexato e a pelo menos um anti-TNF-α. Randomizou 520 pacientes em dois grupos: Grupo 1, rituximabe + metrotrexato, e Grupo 2, metrotrexato + placebo. Após 24 semanas, os pacientes que fizeram uso do rituximabe apresentaram redução nos escores de atividade de doença e melhor qualidade de vida, além de melhora radiológica em 2 anos.[15]

Uma coorte prospectiva publicada em 2007 sugeriu que o rituximabe pode ser mais eficaz que um segundo inibidor de TNF-α em pacientes refratários a um primeiro anti-TNF-α.[16,17] Estudo observacional retrospectivo publicado em 2014 mostrou que o rituximabe pode ser eficaz quando usado em monoterapia ou associado a metrotrexato ou leflunomida em pacientes virgens de tratamento.[18]

A dosagem utilizada nos ensaios clínicos foi de 1.000mg de rituximabe por via intravenosa (IV) nos dias 0 e 14; retratamento foi geralmente administrado na semana 24, não podendo ser mais cedo do que 16 semanas.[14,15]

A artrite reumatoide com anticorpos positivos (fator reumatoide – FR – e anticorpo anticitrulinado cíclico/anti – CCP) foi a primeira doença autoimune em que o rituximabe foi testado clinicamente, com base na natureza da doença associada a autoanticorpos. Os doentes com anticorpos negativos tiveram resposta clínica menos eficaz quando comparados com os doentes com anticorpos positivos. A resposta dos pacientes com AR com anticorpos negativos, ainda que menos eficiente, é

indicativa de que existem outros mecanismos em que os linfócitos B estão implicados na patogênese da doença, além da redução da produção de anticorpos.[19]

Resposta clínica eficaz também foi associada à depleção eficiente dos linfócitos B CD20 + e do fator reumatoide IgM, mas não aos títulos de anti-CCP. A recidiva foi invariavelmente associada com a repopulação dos linfócitos CD20+ em amostra de sangue periférico.[19]

As diretrizes do *American College of Rheumatology* preveem o rituximabe como alternativa para tratamento da AR refratária a uma droga modificadora de doença sintética, precedida ou não por um anti-TNF-α, enquanto as recomendações europeias e brasileiras só o recomendam em casos refratários a pelo menos uma droga biológica ou, em casos excepcionais, em pacientes com linfoma ou outras comorbidades que se beneficiem, per si, do rituximabe.[20-22]

Vasculites sistêmicas

Apesar de relatos de sucesso no tratamento de casos refratários de arterite de Takayasu, poliarterite nodosa e doença de Kawasaki, o rituximabe é mais eficaz no tratamento de vasculite dos pequenos vasos associado ao ANCA.[23] Três ensaios clínicos controlados demonstraram sua eficácia na indução e na manutenção do tratamento de casos graves de granulomatose com poliangiite (GPA; antigamente denominada granulomatose de Wegener) e de poliangeíte microscópica (PAM) associada a ANCA positivos como terapêutica de primeira linha combinada ao corticoide ou terapia de resgate para doença refratária à ciclofosfamida.[24-27]

Publicados em 2010, dois ensaios clínicos randomizados, RAVE e RITUXVAS, atestaram a eficácia do rituximabe nas vasculites ANCA positivas. O estudo RAVE, estudo de não inferioridade, randomizou 197 pacientes com PAM ou GPA e comparou eficácia do rituximabe (375mg/m^2 por 4 semanas) *versus* ciclofosfamida oral (2mg/kg). Os dois grupos tinham recebido pulsos com corticoide. O rituximabe foi mais eficaz que a ciclofosfamida em manter remissão de doença, permitindo desmame de corticoide em 6 meses de tratamento e sem acrescentar eventos adversos.[27] Em 2013, os autores publicaram seguimento dos pacientes do estudo RAVE demonstrando que um único curso do rituximabe mantinha remissão de doença por 18 meses quando comparado com a indução por 6 meses com ciclofosfamida oral, seguida por azatioprina nos 12 meses subsequentes.[26] Os títulos do ANCA não se correlacionaram com eficácia do tratamento nos dois grupos.

O estudo RITUXVAS randomizou 44 pacientes com acometimento renal por PAM ou GPA em dois grupos, intervenção e controle, na proporção 3:1 respectivamente.[28] O grupo intervenção recebeu 375mg/m^2 de rituximabe por 4 semanas consecutivas e 15mg/kg de ciclofosfamida venosa na primeira e terceira infusão do rituximabe. O grupo controle recebeu apenas ciclofosfamida venosa por 6 meses. Não houve superioridade do rituximabe sobre a ciclofosfamida em pacientes com doença renal, mas a taxa de remissão da doença foi semelhante nos dois grupos.[28] Não houve aumento de eventos adversos.

Em 2014, o estudo MAINRITSAN verificou a estratégia de manutenção de remissão de PAM ou GPA após terapia de indução com ciclofosfamida + corticoide. Randomizou 115 pacientes em completa remissão de doença em dois grupos que receberam rituximabe (500mg a cada 6 meses por 18 meses) ou azatioprina. O rituximabe manteve remissão sem recaídas graves no mês 28 em mais pacientes do que a azatioprina, sem aumentar efeitos adversos.[29]

Redução de atividade da doença pareceu se correlacionar com a queda nos títulos do ANCA, ainda que não invariavelmente.[29] Inversamente, a depleção ineficiente em sangue periférico de células B e os títulos residuais de ANCA pareceram se associar com recidiva precoce da doença.[30]

Até o momento, não existem estudos que atestem o benefício do rituximabe em pacientes com GPA eosinofílica (antigamente chamada de Churg-Strauss).[31]

O uso do rituximabe como alternativa ao tratamento de vasculites sistêmicas ANCA positivas já versa em consensos internacionais.[32]

Lúpus eritematoso sistêmico

Estudos publicados em séries de casos e estudos abertos de fase I/II com pacientes lúpicos classificados como refratários à terapêutica padrão (ciclofosfamida ou micofenolato) demonstraram boa resposta ao uso do rituximabe, com taxas de controle parcial ou total que variam de 47% a 89%.[33-36]

Os resultados, no entanto, não foram tão encorajadores em dois grandes ensaios clínicos randomizados e controlados que avaliaram a resposta ao rituximabe em pacientes com e sem nefrite lúpica.[37,38] Publicado em 2010, o ensaio clínico EXPLORER se propôs a estudar a eficácia e a segurança do rituximabe em pacientes com lúpus extrarrenal com atividade moderada a severa (um BILAG A ou dois BILAG B) em uso prévio de um imunossupressor associado ao corticoide. O objetivo primário avaliado era a redução da atividade de doença (BILAG C) sem novas recidivas. Não houve diferença estatística entre os grupos estudados com relação ao objetivo primário[37]. No entanto, em análise de subgrupo com afro-americanos e hispânicos, foi constatada melhora no objetivo

primário com a adição de rituximabe, o que sugere que esse grupo específico pode se beneficiar dessa terapia. Não houve diferença quanto a eventos adversos e tolerabilidade.[37] Apesar de o lúpus ser doença mediada por imunocomplexos e, portanto, potencialmente responsiva à inibição do linfócito B, não ficou definido o benefício do rituximabe no estudo EXPLORER. A heterogeneidade dos pacientes randomizados e a inclusão de pacientes com doença leve ou moderada, estáveis em uso de imunossupressão padrão e sem relato de falha terapêutica prévia poderia ser a causa da obtenção do resultado negativo. Na verdade, não é conhecido que, quando no curso da doença, a depleção de linfócitos B pode oferecer o maior benefício, e estudos abertos têm mostrado que os melhores resultados são com doença grave e/ou resistente à terapia padrão. Assim, excluindo os pacientes com LES grave e refratário, o EXPLORER pode ter reduzido as chances de encontrar benefício nos doentes tratados com rituximabe.[39] Por isso, conclusão definitiva sobre a eficácia do rituximabe não pode ser extraída do estudo EXPLORER. O fato de o rituximabe não ter se mostrado superior a outras terapias não significa que ele seja inferior aos outros imunossupressores ou não possa desempenhar papel importante como poupador de glucocorticoides ou de outros imunossupressores.[39]

Em 2012, justificado pela elevada prevalência de nefrite relacionada ao lúpus e pelas taxas insatisfatórias de seu tratamento com medicamentos habituais, apesar de terapia agressiva, o estudo LUNAR estudou o efeito da adição do rituximabe à terapia inicial para nefrite lúpica proliferativa com micofenolato e corticoide.[38] Semelhante ao estudo EXPLORER, os resultados também não foram positivos. O objetivo primário do estudo era avaliar a remissão parcial ou completa da doença renal com a adição do rituximabe. Não houve diferença entre os grupos avaliados quanto ao objetivo primário, porém, nos pacientes que usaram o rituximabe, houve tendência a reduzir a proteinúria, melhorar a função renal e necessitar menos de terapia de resgate imunossupressora. Assim como o EXPLORER, no estudo LUNAR, os autores não recrutaram pacientes com doença refratária à terapia padrão (ciclofosfamida ou micofenolato), e metade dos pacientes tinha experimentado apenas um episódio de nefrite lúpica. A duração média, desde o diagnóstico até o estudo, foi assimetricamente distribuída (5,4 meses para placebo e 11,1 meses para o grupo rituximabe), o que pode ter sido responsável pelos resultados desfavoráveis. Além disso, o fato de ter sido dado aos dois grupos do estudo um tratamento eficaz (micofenolato titulada até 3.000mg ao dia, durante 4 semanas, e prednisolona 0,75mg/kg ao dia, durante 2 semanas), equivalente a CYC como terapia de indução e de qualidade superior à azatioprina para terapia de manutenção na nefrite lúpica, pode ter contribuído para o baixo poder de detecção de eficácia do rituximabe. Ainda assim, as respostas parciais ocorreram no grupo de rituximabe e foram mantidas até 78 semanas. Rituximabe também reduziu significativamente os títulos do anticorpo anti-DNA dupla hélice e os valores do complemento e reduziu de maneira ainda mais significativamente a proteinúria. Também permitiu maior redução gradual da dose de glucocorticoides oral diária, e menos pacientes iniciaram nova droga imunossupressora antes da semana 52 (1,4% no grupo rituximabe e 11,1% no grupo controle). Os autores também concordaram que respondedores pareciam ter menos recaídas *(flares)* e reconstituir as células B mais rapidamente do que os não respondedores.[38,39]

Em ambos os ensaios clínicos, a dose do rituximabe foi de 1.000mg nos dias 1, 15, 168 e 182 (esquema semelhante ao utilizado na AR).

Os modelos de ensaios clínicos de ambos, EXPLORER e LUNAR, foram subótimos. Eles, no entanto, conseguiram apresentar perfil de segurança favorável ao rituximabe em pacientes com LES, poupando de efeitos adversos, esteroides e outros imunossupressores e identificou vantagem na individualização do tratamento de LES em grupos que têm pior prognóstico, como afro-americanos e hispânicos.[37-39]

Diante dessa controvérsia ainda não totalmente esclarecida, as sociedades europeia, americana e brasileira de reumatologia autorizam o uso do rituximabe em lúpicos apenas em casos com doença grave e refratários à terapia padrão.[40-43]

Espondilite anquilosante

A espondilite anquilosante (EA) é uma entidade caracteristicamente soronegativa por causar inflamação no esqueleto axial sem a produção de autoanticorpos patogênicos. Na sacroileíte ativa e precoce, as células T e os macrófagos são dominantes nos infiltrados encontrados na cartilagem e no osso subcondral, sugerindo a importância da resposta imune celular nessa doença.[44] No entanto, infiltrações densas de linfócitos B na medula do osso subcondral foram também encontradas nesses pacientes.[45] Baseado nisso, o rituximabe foi testado em estudo preliminar em 20 pacientes com EA ativa. Foi observada eficácia significativa na semana 24 após a administração venosa de rituximabe em doentes virgens de tratamento com inibidores de TNF, mas não naqueles que já tinham falhado resposta a um inibidor de TNF.[46]

Esses dados são insuficientes para indicar o rituximabe para tratamento da EA, que não deve ser utilizado com essa finalidade, até que novos estudos sejam publicados.[47-49]

Púrpura trombocitopenica imune

Rituximabe também tem sido utilizado como terapia de segunda linha no tratamento de PTI. A eficácia como segunda ou terceira linha de tratamento para PTI (ou seja, depois de glucocorticoides ou de glucocorticoides e esplenectomia, respectivamente) foi avaliada em uma revisão sistemática de estudos observacionais de 2007 (19 estudos, 313 pacientes adultos).[50] A maioria dos pacientes recebeu glucocorticoides previamente, e aproximadamente metade realizou esplenectomia. A contagem de plaquetas normalizou em 44% dos pacientes e aumentou para mais de 50.000/microL em 63% dos pacientes. O tempo médio para resposta foi de 5,5 semanas a partir da primeira dose de rituximabe, e a duração da resposta média foi de 11 meses;

Em não esplenectomizados, duas metanálises ilustraram a eficácia do rituximabe. Em 2015, metanálise de estudos randomizados que compararam rituximabe mais tratamento padrão contra somente o tratamento padrão (cinco ensaios; 463 pacientes) encontrou benefício modesto de rituximabe na melhora da contagem de plaquetas.[51] Pacientes virgens de tratamento, bem como aqueles que tinham um curso prévio de glucocorticoides foram incluídos. O objetivo principal do estudo era analisar o aumento da contagem de plaquetas para valores acima de 100.000/microL, com duração média de 6 meses de observação. O objetivo principal foi atingido em 47% dos pacientes que receberam rituximabe e 33% dos controles. Uma resposta parcial (definido com contagem de plaquetas entre 30.000 e 50.000 / microL) ocorreu em 58% dos pacientes que receberam rituximabe em comparação com 47% dos controles. No ensaio com o maior acompanhamento, no entanto, as respostas foram semelhantes entre o rituximabe e o placebo. Esse ensaio distribuiu aleatoriamente 112 doentes com trombocitopenia grave persistente (contagem de plaquetas <30.000/microL) refratários a glucocorticoides para receber rituximabe ou placebo e encontrou respostas completas de 16% *versus* 7%.[52] Resposta global, definida como evitar a esplenectomia, também não foi diferente (81% contra 73% para o rituximabe contra grupos placebo, respectivamente) após seguimento médio de aproximadamente 1,5 ano. A duração da resposta foi maior no grupo de rituximabe (36 *versus* 7 semanas).[52] Em 2012, outra metanálise que incluiu estudos randomizados e observacionais em que os indivíduos não esplenectomizados foram tratados com rituximabe encontrou taxa de resposta global de 57% e plaquetas maior que 100.000/microL em 41%.[53] Embora a duração média da resposta ao rituximabe (cerca de 1 ano) tenha sido menor do que a esplenectomia, alguns indivíduos podem ter respostas de longa duração. Isso foi ilustrado em um estudo que avaliou a duração da resposta em 72 adultos que tiveram uma resposta inicial ao rituximabe, que durou pelo menos 1 ano, e 66 crianças com resposta de qualquer duração.[54]Após 5 anos de observação, 21% dos adultos tiveram resposta continuada. Cabe ressaltar que, nesses estudos, foi utilizada apenas uma dose do rituximabe. É possível que doses repetidas de rituximabe a cada 6 meses (período de maior resposta) poderiam manter a resposta sustentada.

Efeitos adversos

O efeito colateral mais previsível do rituximabe é reação alérgica infusional dentro dos primeiros 30 a 120 minutos após infusão venosa da droga. Reações durante infusão são mais prováveis durante a primeira infusão, ocorrendo em até 30% a 45% dos pacientes.[14] Os sintomas mais comuns são dor de cabeça, febre, calafrios, suores, erupções cutâneas, dispneia, hipotensão, náusea, rinite, prurido, astenia, dor nas costas e leve sensação de língua e garganta edemaciada (angioedema). Broncoespasmo e/ou hipotensão grave estão presentes em menos de 10% dos casos, e menos de 5% das reações são graves ou sugestivas de anafilaxia.[55] Os sinais e sintomas sugestivos de anafilaxia, como urticária, tosse repetitiva, chiado, aperto na garganta ou mudança de voz, devem ser procurados ativamente ao avaliar um paciente com reação a infusão. Em contraste, febre e dores musculares não são características de anafilaxia, e a presença delas sugere reação leve à infusão. Acredita-se que a maioria desses efeitos adversos esteja relacionada com a interação anticorpo-antígeno entre rituximabe (anticorpo) e CD20 (o antígeno) nos linfócitos B, resultando na liberação de citocinas que se encontravam dentro de células B. Na maioria dos pacientes, a reação adversa é leve, breve, sem sinais de anafilaxia e resolve completamente quando a infusão da droga é suspensa.

Hipogamaglobulinemia e aumento do risco de infecção são outros efeitos previsíveis e possíveis da imunossupressão com o rituximabe. Os níveis de gamaglobulina após curso terapêutico de rituximabe geralmente permanecem dentro da faixa normal, mas cursos repetidos da terapia estão associados a um risco crescente de hipogammaglobulinemia.[15,54-57]

Uma metanálise de 2009 de três estudos, incluindo 1.143 pacientes com AR, não encontrou aumento de infecções graves associadas ao uso do rituximabe com ou sem metotrexato em comparação com metotrexato mais placebo,[58] mas outros estudos constataram que cursos repetidos de rituximabe podem estar associados com maior taxa de infecções graves.[59]

O risco de infecções graves em doentes tratados com rituximabe aumenta com a idade,[58,59] mas não é

conhecido até que ponto isso é um efeito da droga ou apenas reflexo do risco mais elevado de infecção em adultos idosos com doenças autoimunes. É prudente exercer um cuidado especial quando se considera repetição de um curso de rituximabe na presença de baixos níveis de IgG, em particular, se menos do que 500mg/dL (5g/L), ou na presença de outros fatores de risco para infecções repetidas ou graves, como idade avançada e uso de glucocorticoide. Os níveis de imunoglobulina devem ser medidos antes do tratamento e sempre que o retratamento for considerado. Eles também devem ser medidos se o paciente desenvolve quaisquer infecções graves ou recorrentes.

Apesar disso, não houve aumento na incidência de infecções oportunistas nos ensaios clínicos em AR, por exemplo. No entanto, há relatos de caso de infecção grave provocada por *Pneumocystis carinii*,[60] meningite criptocócica,[61] colite por citomegalovírus[62] e leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP).[63-65] Deve-se considerar o diagnóstico de LEMP em qualquer paciente tratado com rituximabe que desenvolva novas manifestações neurológicas, apesar de esses eventos serem muito raros e estarem mais fortemente associados com deficiência de imunidade celular.

O rituximabe também tem sido associado com reativação da hepatite B entre os pacientes positivos para o antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) ou positivos para o anticorpo contra o core da hepatite B (anti-HBc),[66] mas esse efeito adverso é mais comum entre os pacientes tratados para linfoma ou outras doenças malignas. O risco de reativação da hepatite B está aumentado mesmo nos pacientes com evidência sorológica de infecção por hepatite B já curada (anti-HBC positivo + anti-HBS positivo).[66] Todos os pacientes devem ser rastreados para HBsAg e anti-HBc antes de se iniciar o tratamento. Estudo de revisão publicado em 2011 sugere iniciar profilaxia para hepatite B em todos os pacientes portadores crônicos do vírus B (HBsAg+) e naqueles que tiveram contato prévio com vírus B (HBSAg negativos, com antiHBC positivos)[67]. É prudente consultar o especialista em hepatite B (infectologista ou hepatologista).[67] As drogas mais utilizadas para profilaxia são o tenofovir, entecavir ou, na ausência desses, a lamivudina.[68] O rituximabe deve ser descontinuado em doentes com reativação da hepatite B.[67,68]

CONCLUSÃO

Até o momento, o rituximabe parece ter encontrado seu espaço no tratamento da artrite reumatoide e nas vasculites de pequenos vasos ANCAS positivas. A literatura ainda não suporta o uso do rituximabe para tratamento de lúpus eritematoso sistêmico, com exceção de casos graves e refratários. Igualmente, não há benefício com uso do rituximabe na espondilite anquilosante. Seu uso deve ser acompanhado por vigilância de quadros infecciosos, reativação do vírus da hepatite B e indução de imunodeficiência, especialmente no uso prolongado. Vigilância durante a infusão sempre deve ser instituída pelo risco de anafilaxia.

REFERÊNCIAS

1. Reff ME, Carner K, Chambers KS, Chinn PC, Leonard JE, Raab R, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. Blood. 1994;83(2):435-45. PMID: 7506951.
2. Maloney DG, Liles TM, Czerwinski DK, Waldichuk C, Rosenberg J, Grillo-Lopez A, et al. Phase I clinical trial using escalating single-dose infusion of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8) in patients with recurrent B-cell lymphoma. Blood. 1994;84(8):2457-66. PMID: 7522629.
3. Chan OT, Hannum LG, Haberman AM, Madaio MP, Shlomchik MJ. A novel mouse with B cells but lacking serum antibody reveals an antibody-independent role for B cells in murine lupus. J Exp Med. 1999;189(10):1639-48. doi: https://doi.org/10.1084/jem.189.10.1639
4. Lipsky PE. Systemic lupus erythematosus: an autoimmune disease of B cell hyperactivity. Nat Immunol. 2001;2(9):764-6. doi: https://doi.org/10.1038/ni0901-764
5. Dörner T, Burmester GR. The role of B cells in rheumatoid arthritis: mechanisms and therapeutic targets. Curr Opin Rheumatol. 2003; 15(3):246-52. doi: https://doi.org/10.1097/00002281-200305000-00011
6. Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. J Clin Pathol. 2003;56(7):481-90. doi: https://doi.org/10.1136/jcp.56.7.481
7. Renaudineau Y, Pers JO, Bendaoud B, Jamin C, Youinou P. Dysfunctional B cells in systemic lupus erythematosus. Autoimmun Rev. 2004;3(7-8):516-23. doi: https://doi.org/10.1016/j.autrev.2004.07.035
8. Swaak T, Smeenk R. Clinical significance of antibodies to double stranded DNA (dsDNA) for systemic lupus erythematosus (SLE). Clin Rheumatol. 1987;6 Suppl 1:56-73. doi: https://doi.org/10.1007/BF02200721
9. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. N Engl J Med. 2003;349(16):1526-33. doi: https://doi.org/10.1056/NEJMoa021933
10. Tedder TF, Engel P. CD20: a regulator of cell-cycle progression of B lymphocytes. Immunol Today. 1994;15(9):450-4. doi: https://doi.org/10.1016/0167-5699(94)90276-3
11. Cragg MS, Walshe CA, Ivanov AO, Glennie MJ. The biology of CD20 and its potential as a target for mAb therapy. Curr Dir Autoimmun. 2005;8:140-74. doi: https://doi.org/10.1159/000082102
12. He D, Zhou H, Han W, Zhang S. Rituximab for relapsing-remitting multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(12):CD009130. doi: https://doi.org/10.1002/14651858.CD009130.pub2. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2013;12:CD009130.
13. Pescovitz MD. Rituximab, an anti-cd20 monoclonal antibody: history and mechanism of action. Am J Transplant. 2006;6(5 Pt 1):859-66. doi: https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01288.x
14. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2004;350(25):2572-81. doi: https://doi.org/10.1056/NEJMoa032534

15. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al.; REFLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. Arthritis Rheum. 2006;54(9):2793-806. doi: https://doi.org/10.1002/art.22025

16. Scher JU. B-cell therapies for rheumatoid arthritis. Bull NYU Hosp Jt Dis. 2012;70(3):200-3. PMID: 23259629.

17. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, Kyburz D, Möller B, Dehler S, et al.; Physicians of the Swiss Clinical Quality Management Program for Rheumatoid Arthritis. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. Arthritis Rheum. 2007;56(5):1417-23. doi: https://doi.org/10.1002/art.22520

18. Richter A, Strangfeld A, Herzer P, Wilden E, Bussmann A, Listing J, et al. Sustainability of rituximab therapy in different treatment strategies: results of a 3-year followup of a German biologics register. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014;66(11):1627-33. doi: https://doi.org/10.1002/acr.22327

19. Moura RA, Graca L, Fonseca JE. To B or not to B the conductor of rheumatoid arthritis orchestra. Clin Rev Allergy Immunol. 2012;43(3):281-91. doi: https://doi.org/10.1007/s12016-012-8318-y

20. Marston B, Palanichamy A, Anolik JH. B cells in the pathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol. 2010;22(3):307-15. doi: https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e3283369cb8

21. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis. 2014;73(3):492-509. doi: https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204573

22. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2016;68(1):1-26. doi: https://doi.org/10.1002/art.39480

23. Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB, et al.; Sociedade Brasileira de Reumatologia. Guidelines for the drug treatment of rheumatoid arthritis. Rev Bras Reumatol. 2013;53(2):158-83. Erratum in: Rev Bras Reumatol. 2013;53(3):319. Giorgio, Rina Dalva Neubarth [corrected to Giorgi, Rina Dalva Neubarth]. PMID: 23856794

24. Paroli M. Clinical use of biologics in vasculitis syndromes. Biologics. 2012;6:371-8. doi: https://doi.org/10.2147/BTT.S37537

25. Tarzi R, Pusey C. Vasculitis syndromes: RAVE about rituximab in ANCA vasculitis? Nat Rev Nephrol. 2013;9(11):628-9. doi: https://doi.org/10.1038/nrneph.2013.204

26. Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, et al.; RAVE-ITN Research Group. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med. 2013;369(5):417-27. doi: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1213277

27. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al.; RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med. 2010;363(3):221-32. doi: https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909905

28. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al.; European Vasculitis Study Group. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. N Engl J Med. 2010;363(3):211-20. doi: https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909169

29. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaître O, Cohen P, et al.; French Vasculitis Study Group. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med. 2014;371(19):1771-80. doi: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1404231

30. Cartin-Ceba R, Golbin JM, Keogh KA, Peikert T, Sánchez-Menéndez M, Ytterberg SR, et al. Rituximab for remission induction and maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): ten-year experience at a single center. Arthritis Rheum. 2012;64(11):3770-8. doi: https://doi.org/10.1002/art.34584

31. Mohammad AJ, Hot A, Arndt F, Moosig F, Guerry MJ, Amudala N, et al. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). Ann Rheum Dis. 2016;75(2):396-401. doi: https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206095

32. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis. 2016;75(9):1583-94. doi: https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209133. Erratum in: Ann Rheum Dis. 2017;76(8):1480.

33. Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC, Ehrenstein MR, Isenberg DA. B-cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients. Rheumatology (Oxford). 2005;44(12):1542-5. doi: https://doi.org/10.1093/rheumatology/kei080

34. Lu TY, Ng KP, Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JC, Ehrenstein M, et al. A retrospective seven-year analysis of the use of B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus at University College London Hospital: the first fifty patients. Arthritis Rheum. 2009;61(4):482-7. doi: https://doi.org/10.1002/art.24341

35. Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, Nishimoto N, Miyasaka N, Sumida T, et al. A multicenter phase I/II trial of rituximab for refractory systemic lupus erythematosus. Mod Rheumatol. 2007;17(3):191-7. doi: https://doi.org/10.1007/s10165-007-0565-z

36. Ding HJ, Gordon C. New biologic therapy for systemic lupus erythematosus. Curr Opin Pharmacol. 2013;13(3):405-12. doi: https://doi.org/10.1016/j.coph.2013.04.005

37. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. Arthritis Rheum. 2010;62(1):222-33. doi: https://doi.org/10.1002/art.27233

38. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al.; LUNAR Investigator Group. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. Arthritis Rheum. 2012;64(4):1215-26. doi: https://doi.org/10.1002/art.34359

39. Furtado J, Isenberg DA. Reprint of: B cell elimination in systemic lupus erythematosus. Clin. Immunol. 146(2) 90-103. Clin Immunol. 2013;148(3):344-58. doi: https://doi.org/10.1016/j.clim.2013.04.001

40. Klumb EM, Silva CA, Lanna CC, Sato EI, Borba EF, Brenol JC, et al. [Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for the diagnosis, management and treatment of lupus nephritis]. Rev Bras Reumatol. 2015;55(1):1-21. Portuguese. doi: https://doi.org/10.1016/j.rbr.2014.09.008

41. Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis. 2007;66(1):34-45. doi: https://doi.org/10.1136/ard.2005.044354

42. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, et al.; European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association

(EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. Ann Rheum Dis. 2012;71(11):1771-82. doi: https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201940

43. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al.; American College of Rheumatology. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(6):797-808. doi: https://doi.org/10.1002/acr.21664
44. Bollow M, Fischer T, Reisshauer H, Backhaus M, Sieper J, Hamm B, et al. Quantitative analyses of sacroiliac biopsies in spondyloarthropathies: T cells and macrophages predominate in early and active sacroiliitis- cellularity correlates with the degree of enhancement detected by magnetic resonance imaging. Ann Rheum Dis. 2000;59(2):135-40. doi: https://doi.org/10.1136/ard.59.2.135
45. Appel H, Kuhne M, Spiekermann S, Ebhardt H, Grozdanovic Z, Köhler D, et al. Immunohistologic analysis of zygapophyseal joints in patients with ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum. 2006;54(9):2845-51. doi: https://doi.org/10.1002/art.22060
46. Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, Listing J, Appel H, Braun J, et al. Different response to rituximab in tumor necrosis factor blocker-naive patients with active ankylosing spondylitis and in patients in whom tumor necrosis factor blockers have failed: a twenty-four-week clinical trial. Arthritis Rheum. 2010;62(5):1290-7. doi: https://doi.org/10.1002/art.27383
47. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2011;70(6):896-904. doi: https://doi.org/10.1136/ard.2011.151027
48. Sampaio-Barros PD, Keiserman M, Meirelles ES, Pinheiro MM, Ximenes AC, Azevedo VJ, et al. Recomendações sobre diagnóstico e tratamento da espondilite anquilosante. Rev Bras Reumatol. 2013:53(3)242-57.
49. Ward MM, Deodhar A, Akl EA, Lui A, Ermann J, Gensler LS, et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. Arthritis Rheumatol. 2016;68(2):282-98. doi: https://doi.org/10.1002/art.39298
50. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. Ann Intern Med. 2007;146(1):25-33. doi: https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-1-200701020-00006
51. Chugh S, Darvish-Kazem S, Lim W, Crowther MA, Ghanima W, Wang G, et al. Rituximab plus standard of care for treatment of primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. Lancet Haematol. 2015;2(2):e75-81. doi: https://doi.org/10.1016/S2352-3026(15)00003-4
52. Ghanima W, Khelif A, Waage A, Michel M, Tjønnfjord GE, Romdhan NB, et al.; RITP study group. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2015;385(9978):1653-61. doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61495-1
53. Auger S, Duny Y, Rossi JF, Quittet P. Rituximab before splenectomy in adults with primary idiopathic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis. Br J Haematol. 2012;158(3):386-98. doi: https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09169.x
54. Patel VL, Mahévas M, Lee SY, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Godeau B, et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. Blood. 2012;119(25):5989-95. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2011-11-393975
55. Popa C, Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC. Repeated B lymphocyte depletion with rituximab in rheumatoid arthritis over 7 yrs. Rheumatology (Oxford). 2007;46(4):626-30. doi: https://doi.org/10.1093/rheumatology/kel393
56. Keystone E, Fleischmann R, Emery P, Furst DE, van Vollenhoven R, Bathon J, et al. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: an open-label extension analysis. Arthritis Rheum. 2007;56(12):3896-908. doi: https://doi.org/10.1002/art.23059
57. van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO 3rd, Keystone EC, Fleischmann R, Furst DE, et al. Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials. J Rheumatol. 2010;37(3):558-67. doi: https://doi.org/10.3899/jrheum.090856. Erratum in: J Rheumatol. 2010;37(10):2198.
58. Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. Ann Rheum Dis. 2009;68(1):25-32. doi: https://doi.org/10.1136/ard.2007.083188
59. Payet S, Soubrier M, Perrodeau E, Bardin T, Cantagrel A, Combe B, et al. Efficacy and safety of rituximab in elderly patients with rheumatoid arthritis enrolled in a French Society of Rheumatology registry. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014;66(9):1289-95. doi: https://doi.org/10.1002/acr.22314
60. Teichmann LL, Woenckhaus M, Vogel C, Salzberger B, Schölmerich J, Fleck M. Fatal Pneumocystis pneumonia following rituximab administration for rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2008;47(8):1256-7. doi: https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken234
61. Wingfield T, Jani M, Krutikov M, Mayer J, Uriel A, Marks J, et al. Cryptococcal meningitis in an HIV-negative patient with rheumatoid arthritis treated with rituximab. Rheumatology (Oxford). 2011;50(9):1725-7. doi: https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker210.
62. Vallet H, Houitte R, Azria A, Mariette X. Cytomegalovirus colitis and hypo-IgG after rituximab therapy for rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2011;38(5):965-6. doi: https://doi.org/10.3899/jrheum.100818.
63. Carson KR, Evens AM, Richey EA, Habermann TM, Focosi D, Seymour JF, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. Blood. 2009;113(20):4834-40. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2008-10-186999.
64. Fleischmann RM. Progressive multifocal leukoencephalopathy following rituximab treatment in a patient with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2009;60(11):3225-8. doi: https://doi.org/10.1002/art.24906.
65. Clifford DB, Ances B, Costello C, Rosen-Schmidt S, Andersson M, Parks D, et al. Rituximab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatoid arthritis. Arch Neurol. 2011;68(9):1156-64. doi: https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.103.
66. Mitka M. FDA: Increased HBV reactivation risk with ofatumumab or rituximab. JAMA. 2013;310(16):1664. doi: https://doi.org/10.1001/jama.2013.281115.
67. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, Breedveld FC, Burmester G, Dörner T, et al.; Rituximab Consensus Expert Committee. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2011;70(6):909-20. doi: https://doi.org/10.1136/ard.2010.144998
68. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH; American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. Hepatology. 2016;63(1):261-83. doi: https://doi.org/10.1002/hep.28156

Estratégias terapêuticas e atualizações no tratamento de vitiligo

Therapeutic strategies and updates for treatment of vitiligo

Cecília Silva de Paula Faria[1], Lívia Silva de Paula Faria[2], Lorena Bretas Stelzer Tavares[1], Lorena Fernandes Melo[1], Cecília Lopes Nobre[2], Juliano Leonel Thiesen[3]

RESUMO

O vitiligo é uma desordem dermatológica complexa, cuja patogênese ainda não é totalmente esclarecida. Apesar de não apresentar complicações funcionais no organismo dos pacientes acometidos, o vitiligo pode resultar em um grande impacto psicossocial. Desse modo, é importante que os médicos saibam como conduzir o tratamento dessa patologia. O objetivo deste estudo foi documentar as terapias disponíveis para o tratamento do vitiligo, assim como apontar pesquisas que relataram a utilização dessas opções terapêuticas e os dados resultantes. As terapias abordadas foram corticoides tópicos e sistêmicos, fototerapia e fotoquimioterapias, antioxidantes, imunomoduladores, fenilalanina, despigmentação, procedimentos cirúrgicos e novas abordagens. A monoterapia parece ser menos eficaz no tratamento do vitiligo. A associação de medicação tópica e/ou sistêmica com o uso da fototerapia ultravioleta B de banda estreita parece ser o padrão-ouro para a repigmentação da pele dos pacientes. Medicamentos novos estão em estudo, porém sua eficácia e o estudo dos possíveis efeitos colaterais, principalmente a longo prazo, têm que ser melhores investigados. É necessário que o médico dermatologista, em conjunto com o paciente, escolha a melhor terapia dentre as disponíveis, de acordo com critérios clínicos e a possibilidade de acesso ao tratamento pelo portador. O acompanhamento e a abordagem por uma equipe multiprofissional também são importantes.

Descritores: Vitiligo; Autoimunidade; Terapêutica

ABSTRACT

Vitiligo is a complex dermatological disorder, whose pathogenesis has not yet been fully elucidated. Although it does not present functional complications in the affected patients' body, vitiligo can result in a great psychosocial impact. Therefore, it is important that physicians know how to conduct its treatment. This study aimed at documenting the available therapies for the treatment of vitiligo, as well as pointing out studies reporting the use of these therapeutic options and their resulting data. The therapies addressed were topical and systemic corticosteroids, phototherapy, and photochemotherapies, antioxidants, immunomodulators, phenylalanine, depigmentation, surgical procedures, and new approaches. Monotherapy appears to be less effective in the treatment of vitiligo. The combination of topical and/or systemic medication with the use of narrowband ultraviolet B phototherapy seems to be the gold standard for the patients' skin repigmentation. New drugs are under study, but their effectiveness and study of possible side effects, especially in the long run, have to be better investigated. It is necessary that the dermatologist, together with the patient, choose the best therapy among those available, according to clinical criteria and the possibility of access to treatment by the patient. Monitoring and approach by a multiprofessional team is also important.

Keywords: Vitiligo; Autoimmunity; Therapeutics

[1] Instituto Metropolitano de Ensino Superior, Ipatinga, MG, Brasil.
[2] Centro Universitário de Volta Redonda, Volta Redonda, MG, Brasil.
[3] Clínica Ciência Medicina Diagnóstica, Florianópolis, SC, Brasil.
Data de submissão: 12/7/2019. **Data de aceite:** 25/8/2019.
Autor correspondente: Cecília Silva de Paula Faria. Rua João Patrício de Araújo, 179 – Veneza. CEP: 35164-251 – Ipatinga, MG, Brasil – Tel.: 55 (31) 97565-3564 – E-mail: ceciliafaria17@gmail.com
Fonte de auxílio à pesquisa: nenhuma.
Conflitos de interesse: nenhum.
Contribuição dos autores:
Concepção e delineamento do projeto: CSPF, LSPF, LBST, LFM, CLN e JLT.
Coleta, análise e interpretação de dados: CSPF, LSPF, LBST, LFM, CLN e JLT.
Redação e revisão crítica do manuscrito: CSPF, LSPF, LBST, LFM, CLN e JLT.
Aprovação da versão final do manuscrito a ser publicada: CSPF, LSPF, LBST, LFM, CLN e JLT.

INTRODUÇÃO

O vitiligo é uma dermatose adquirida caracterizada por máculas ou manchas discrômicas e/ou acrômicas, ocasionadas pela destruição dos melanócitos epidérmicos, atingindo cerca de 1% a 4% da população mundial, sem preferência de etnia. Sua patogênese ainda não é totalmente elucidada, porém trata-se de doença autoimune associada à formação de anticorpos contra melanócitos, com mecanismo de herança poligênica.[1,2] Apesar de não apresentar complicações funcionais no organismo dos pacientes acometidos, o vitiligo pode resultar em um grande impacto psicossocial, prejudicando de forma relevante a qualidade de vida do indivíduo, já que as áreas mais comuns de serem acometidas são a face e pescoço.[2,3]

Dessa forma, além do acompanhamento psicológico dos pacientes acometidos, o tratamento da doença é outro ponto importante para resultados satisfatórios na qualidade de vida dos indivíduos. A terapia, entretanto, varia entre países e possui variáveis, como o tipo de pele e a facilidade de acesso às terapias disponíveis.

Assim, o objetivo deste trabalho é documentar as terapias disponíveis para o tratamento do vitiligo, assim como apontar estudos que relataram a utilização dessas opções terapêuticas e os dados resultantes nesses trabalhos. Entre as terapias abordadas, é possível citar os corticoides tópicos e sistêmicos, fototerapia e fotoquimioterapias, antioxidantes, imunomoduladores, fenilalanina, despigmentação, procedimentos cirúrgicos e novas abordagens.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura. As buscas deste estudo foram realizadas em artigos científicos publicados em revistas de renome internacional provenientes de três bases de dados: PubMed®, SciELO e Google Scholar, sendo as referências duplicadas excluídas. Livros-texto de dermatologia foram pesquisados para a revisão, estudo da patologia, mecanismos de ação e na pesquisa dos tratamentos consolidados. Não houve limite de tempo de publicação para o levantamento das estratégias terapêuticas. Para as atualizações de tratamento, no entanto, foram selecionados artigos publicados entre 2010 e 2018. Em relação aos idiomas, foram escolhidas as referências escritas em inglês, português ou espanhol. Os termos utilizados para a busca de dados foram "tratamento do vitiligo", "revisão em vitiligo", "vitiligo" e "terapia" nos idiomas citados.

RESULTADO E DISCUSSÃO

TERAPIAS CLÍNICAS

Corticoesteroides tópicos

Os corticosteroides são um grupo de medicamentos semelhantes a hormônios, como a cortisona, que são produzidos pelas glândulas suprarrenais. Cremes com corticoesteroides podem ser úteis na repigmentação das lesões limitadas, particularmente se aplicados nos estágios iniciais da doença, e constituem a primeira linha de tratamento para crianças, além daqueles que possuem um componente inflamatório, mesmo que subclínico. Esse tratamento apresenta boa resposta pelo fato de a doença estar ligada à autoimunidade contra os melanócitos.[4] O uso tópico dos corticosteroides fluorados de média e alta potência deve ocorrer entre 1 a 2 meses, pois, em tempo superior, podem surgir efeitos colaterais, como atrofia da pele, estrias, telangiectasia, hirsutismo e erupção acneiforme.[5]

A utilização de corticosteroides por via sistêmica é recomendada quando há uma progressão rápida das lesões de vitiligo. Tem sido relatada a diminuição dos títulos dos anticorpos contra melanócitos e da atividade do complemento mediado por autoanticorpos contra melanócitos em pacientes que fizeram uso dessa opção terapêutica, mas os cuidados quanto aos efeitos colaterais também são importantes.[6] Devido aos efeitos tóxicos, esses fármacos devem ser usados com cautela em forma de pulso e em doses mínimas.[7]

Para aumentar a velocidade do início da repigmentação, garantir estabilidade de pigmentação e minimizar os efeitos colaterais do uso de corticosteroides, sugere-se a associação de uso tópico de um corticosteroide com calcipotriol – um derivado sintético do calcitriol, uma forma da vitamina D.[8]

Dentre as principais vantagens, podem-se citar a facilidade do tratamento (podendo ser de aplicação própria pelo paciente), a altas taxas de adesão e o baixo custo associado à terapia. Como desvantagens, citam-se possível recorrência das lesões e os efeitos colaterais citados anteriormente.[9]

PUVA

A junção de componentes químicos psoralênicos (conjunto de hidrocarbonetos tricíclicos com benzopireno) mais exposição à radiação ultravioleta A (UVA; 320nm a 400nm) é denominada de fotoquimioterapia (PUVA terapia). Essa combinação foi desenvolvida na década de 1940, por um médico egípcio, como alternativa de tratamento ao vitiligo, porém posteriormente seu uso foi expandido para outras doenças dermatológicas.[9]

Considerando a relação de linfócitos T na patogênese do vitiligo, estudos sugerem que a PUVA induza a diminuição dessas células, que expressam o antígeno linfocitário cutâneo – uma glicoproteína de superfície relacionada com a destruição dos melanócitos –, permitindo a recuperação da melanogênese, além de envolver a fotoconjugação dos psoralenos ao DNA, levando a proliferação dos melanócitos, aumento da síntese de tirosinase, formação e melanização de melanossomas e aumento da transferência de melanossomas para queratinócitos.[9,10]

São necessários de 1 a 3 anos de tratamento com PUVA para se obterem bons resultados, o que configura uma desvantagem, além de apresentar uma das maiores taxas de efeitos adversos entre os tratamentos não cirúrgicos, como náusea, vômitos, reações fototóxicas e um risco teórico aumentado de câncer de pele a longo prazo.[11,12]

Apesar desses mecanismos, a repigmentação com PUVA varia muito, e os tipos de pele mais escura apresentam melhor resposta; a repigmentação total é alcançada em poucos casos. Ainda, o vitiligo segmentar e os casos de progressão rápida das lesões não demonstram boas taxas de resposta, como no vitiligo generalizado.[11,12]

Uma alternativa ao uso de psoralenos é a utilização da quelina como fotossensibilizador na fotoquimioterapia. A quelina é um furocromo extraído de uma planta chamada *Ammi visnaga* e apresenta menor fototoxicidade em relação aos psoralenos, bem como sua utilização pode ocorrer em tratamentos domésticos ou até mesmo com luz solar natural. Apesar desses benefícios, não foram demonstradas diferenças nas taxas de repigmentação quando comparada com a PUVA convencional, e seu uso tem diminuído com o decorrer dos dias.[13]

Pode ser utilizada, também, a PUVA tópica. O metoxipsoralen na concentração de 0,1% é o mais frequente psoraleno utilizado no tratamento do vitiligo. Deve ser aplicado nas áreas acometidas 30 a 60 minutos antes da exposição à radiação. A dose inicial de UVA deve ser 0,25J/cm^2, com aumento de 0,12 a 0,25J/cm^2 até que o eritema seja atingido. A principal complicação dessa terapia é o aparecimento de reações bolhosas fototóxicas nesses pacientes. Para tal, ele deve ser bastante esclarecido sobre a importância do uso de fotoprotetores de amplo espectro, a partir do momento da utilização.[4]

Ultravioleta B de banda estreita e microfototerapia ultravioleta B

A radiação ultravioleta B (UVB) de banda estreita (311nm) é considerada por muitos pesquisadores como a primeira escolha para a maioria dos pacientes. Isso devido a uma metanálise de 1999, que demonstrou ser este o tratamento mais seguro e efetivo para vitiligo generalizado.[14] Esse tratamento consiste na utilização de radiação UVB de espectro estreito, que age diretamente nos queratinócitos, estimulando modificações estruturais e funcionais, além de aumentar a produção de citocinas imunossupressoras que induzem a migração e a propagação dos melanócitos.[15]

Essa terapia ganhou bastante popularidade, devido à sua segurança, pelo fato de não causar lesão ao DNA celular e ser menos eritematogênica, por induzir resposta mais rápida que a PUVA, por não envolver o uso de fármacos e por seu menor custo.[16] Esse tratamento tem sido estudado para substituir o UVB de amplo espectro, já que este leva a reações adversas mais importantes e neoplásicas, por suas altas doses e longo tempo de tratamento.[17]

Uma modificação da terapia UVB de banda estreita é a microfototerapia UVB, na qual o feixe de luz é direcionado apenas para áreas focais, usando um sistema de transferência da radiação UV por um cabo flexível de luz, podendo ser melhor utilizado no tratamento de vitiligo segmentar. Por expor os pacientes a uma menor dose de radiação, é o tratamento de escolha para casos com lesões em menos de 30% da superfície corporal e para crianças. Como desvantagem, pode ser citada a necessidade de um equipamento caro e profissionais treinados para a operação.[12,18,19]

A utilização de terapias com luz permanece como a intervenção mais comum no tratamento para vitiligo, seja em monoterapia ou em combinação com outras terapias, inclusive em crianças.[12-20]

Luz monocromática de *excimer*

O *excimer laser* é uma energia luminosa que funciona próximo do comprimento (308nm) de onda dos raios UVB e estimula a produção de melanina da pele.[21] Assim como as demais fototerapias, os melhores resultados de repigmentação são observados em lesões na face. Estudos comparativos evidenciaram que o *excimer laser* apresenta efeitos biológicos e clínicos similares e, muitas vezes, superiores aos da fototerapia com UVB de banda estreita (NBUVB), inclusive por demonstrar respostas em menor prazo.[12,22,23]

Uma vantagem de fototerapia com o *excimer laser* é a aplicação de alta intensidade de radiação apenas na pele afetada, protegendo a pele sã de danos pelo UV, limitando, assim, a hiperpigmentação da pele adjacente à lesão, comumente observada com outras formas de fototerapia. Além disso, o aparelho *excimer laser* possui braço articulado, facilitando o acesso a lesões em áreas com dobras de pele e mucosas.[24]

Laser HeNe

O *laser HeNe* é um laser de hélio e neônio, com baixa energia, que emite radiação no espectro da luz visível (632,8nm). Estudos demonstram que, além de modulação dos queratinócitos, fibroblastos e melanoblastos, o tratamento induz a síntese do fator de melanócitos relacionados com o crescimento, estimulando a proliferação de melanócitos.[25]

Fenilalanina tópica e sistêmica

A fenilalanina é um aminoácido essencial, precursor da tirosina, que participa da síntese de melanina. O tratamento do vitiligo com fenilalanina em aplicação tópica ou por via oral vem sendo abordado com resultados promissores. Sua principal vantagem está relacionada em não ser fototóxica e induzir tolerância à exposição solar em peles hipocrômicas, as quais usualmente tendem a se queimarem com mais facilidade.[26]

A ação da fenilalanina é de grande valia, segundo Cormane et al.,[27] que propuseram que esta é capaz de inibir a produção de anticorpos citolíticos e de estimular a atividade dos melanócitos, permitindo que a radiação solar estimule a migração dessas células.[4,28,29]

A principal desvantagem em sua utilização é a restrição de uso, já que é contraindicada para pessoas com fenilcetonúria, câncer de pele, disfunção hepática ou renal, gravidez, lactação, radioterapia ou que tiveram exposição ao arsênio.[4]

Antioxidantes

Muitos estudos mostram que, em pacientes portadores de vitiligo, o estresse oxidativo pode ser o gatilho para a desregulação do sistema imunológico nos que são geneticamente vulneráveis, levando ao desenvolvimento da doença. Um desequilíbrio foi observado na epiderme e sangue de pacientes portadores, resultado do aumento de espécies reativas de oxigênio, peróxido de hidrogênio e radicais livres, juntamente de um comprometimento do funcionamento do sistema antioxidante, criando, então, um ambiente pró-oxidante, que resulta em disfunção ou morte dos melanócitos.[30] A ocorrência de estresse oxidativo celular durante a progressão do vitiligo é a razão para a administração tópica ou sistêmica de antioxidantes. Além disso, estudos têm demonstrado que as pessoas com vitiligo são, muitas vezes, deficientes em certas vitaminas, como ácido fólico, vitamina B12, cobre e zinco.[31]

Creme com pseudocatalase, vitamina E, vitamina C, ubiquinona (coenzima Q10), ácido lipoico, *Polypodium leucotomos* (PL), combinação dismutase/superóxido catalase e *Ginkgo biloba* são antioxidantes que têm sido utilizados isoladamente ou, mais frequentemente, em combinação com fototerapia. A administração de antioxidantes antes ou durante a fototerapia visa neutralizar o estresse oxidativo induzido pela própria radiação UV, aumentando sua eficácia.[13]

Alguns estudos têm mostrado que o ácido fólico e a exposição ao sol podem ajudar repigmentação da pele quando utilizados em conjunto.[32,33]

O uso de vitamina E em conjunto com UVB de banda estreita apresenta as melhores taxas de repigmentação, quando comparado ao uso de UVB banda de estreita em monoterapia.[34]

A utilização de creme com pseudocatalase ainda é controversa. Um estudo apresentou que pacientes com vitiligo tinham baixos níveis de catalase na epiderme em associação com o acúmulo de peróxido de hidrogênio. Assim, o uso de um creme tópico com pseudocatalase e cálcio, combinado com a terapia UVB, mostrou que o processo de despigmentação estabilizou em todos os pacientes, e os primeiros sinais de repigmentação foram observados após 2 a 4 meses. Porém, trabalhos com poucos pacientes demonstraram que a combinação de uso de creme de pseudocatalase e UVB banda estreita não induziram mudanças significativas quando comparados ao grupo com placebo.[35]

Um estudo italiano tratou 35 pacientes com vitiligo não segmentar com UVB + antioxidantes orais (duas pílulas contendo ácido alfalipoico, vitamina C, vitamina E, ácidos graxos poli-insaturados e cisteína monoidratado) ou placebo. Depois de 6 meses, o grupo com tratamento obteve 47% de repigmentação significativa em comparação a 18% do placebo.[36]

Evidências recentes sugerem que as minociclinas possuem efeitos antioxidantes e podem potencialmente ter algum benefício no vitiligo.[2]

Extrato de placenta humana

A melagenina foi primeiramente usada em Cuba na década de 1970 para o tratamento do vitiligo, psoríase e alopecia. Trata-se de um extrato hidroalcóolico de placenta humana, cujo agente ativo é a alfafetoproteína.[37]

Em 2002, Zhao et al.[38] demonstraram possível atividade *in vitro* da melagenina como agente modulador da proliferação e da diferenciação dos melanoblastos. Esses achados corroboram os resultados encontrados em um estudo indiano, que demonstram potencial mitogênico *in vitro* e potencial na melanogênese *in vitro* e *in vivo* ao extrato de placenta humana.[39] Por fim, outro estudo chinês concluiu que a melagenina pode ser uma terapia eficaz e segura no tratamento de crianças com vitiligo no couro cabeludo.[40]

Polypodium leucotomos

O extrato da samambaia PL tem mostrado diversos benefícios para a pele, devido à presença de numerosos compostos com propriedades benéficas e atividades antioxidante, imunomoduladora e fotoprotetora, incluindo os ácidos p-cumárico, ferúlico, cafeico, vanílico, 3,4-di-hidroxibenzoico, 4-hidroxibenzoico, 4-hidroxicinâmico, 4-hidroxicinamoilquínico e clorogênico, atuando, portanto, no vitiligo.[41-43] Em pacientes tratados com esse extrato, houve normalização da quantidade de linfócitos e, além disso, foi possível observar diminuição dos níveis de fator de necrose tumoral e interleucina 6, substâncias as quais interferem no funcionamento dos melanócitos e promovem atração linfocitária.[42]

Em 1989, Mohammad[44] publicou um trabalho relatando o uso do extrato de PL no tratamento de 22 portadores de vitiligo por 5 meses e observou a remissão da doença em todos os pacientes. Já em 2006, Reyes et al.[45] conduziram um estudo duplo-cego e placebo-controlado com 19 pacientes com vitiligo generalizado, em que os participantes foram tratados com PUVA e placebo ou PUVA e PL e avaliados após 12 semanas. Os resultados demonstraram que a porcentagem de pacientes com mais de 50% de repigmentação da pele foi significativamente maior em pacientes tratados com PUVA/PL quando comparadas aos pacientes tratados com PUVA/placebo.[44]

De outro modo, Middelkamp-Hup et al.[46] investigaram se a associação do uso do extrato de PL com UVB de banda estreita resultaria em melhores resultados que o tratamento exclusivo com a fototerapia. Dentre os 55 pacientes tratados randomicamente pela combinação UVB de banda estreita e PL ou UVB banda de estreita e placebo, observou-se, após 26 semanas, que a combinação de terapias apresentou melhora significativa em relação ao grupo que recebeu placebo, quando as lesões se apresentavam na cabeça ou pescoço. Além disso, foi relatado que esse efeito foi mais evidente em pacientes com pele clara. A melhora nos resultados do tratamento do vitiligo com a combinação UVB de banda estreita e PL também foi observada em um estudo de Pacifico et al.,[47] cuja taxa de resposta e a extensão de repigmentação foi de 47,8%, ou seja, superior aos 22% encontrados no grupo de tratado somente com UVB banda estreita.

Os benefícios parecem ser maiores em tipos de pele clara, e os efeitos adversos são raros, mas incluem prurido leve e transtornos gastrintestinais.[30]

Dessa forma, os estudos demonstram que a utilização do extrato de PL como tratamento principal ou adjuvante ao vitiligo parece ser promissora.

Imunomoduladores (inibidores da calcineurina e imunossupressores)

Dentre o arsenal de terapias para o vitiligo, surgem os imunomoduladores que se tornam promissores, quando considerada a teoria autoimune envolvida na patogênese da doença.[48-50] Entretanto, as terapias imunossupressoras não se mostraram significativamente benéficas, existindo apenas casos individuais ou de pequenos estudos relatados.

Na década de 1970, os imunomoduladores já eram escolhas para tratamento de psoríase, pênfigo, lúpus eritematoso e, dessa forma, em 1979, Gokhale[51] conduziu um estudo com uso de ciclosfofamida em pacientes com vitiligo (n=33), que teve como resultado a melhora de 82% dos pacientes, apresentando repigmentação até de áreas como dorso dos pés, calcanhares e lábios, normalmente de difícil pigmentação. Em outros trabalhos, foi possível observar, inclusive, na utilização de ciclofosfamida e combinação com dexametasona em pulsoterapia, a repigmentação da pele em um paciente com vitiligo universal resistente ao tratamento com esteroides sistêmicos.[52]

Estudos que avaliam o uso de ciclosporina estão em falta. Um artigo indicou que seu uso, em uma dose de 6mg/kg/dia, teve mínima ou moderada resposta, porém apenas em um sexto da amostra.[53]

Um estudo utilizando metotrexato 25mg por semana durante 6 meses com seis pacientes com vitiligo generalizado falhou ao mostrar benefícios. Entretanto, recentemente, Garza-Mayers et al.[54] relataram um ensaio bem-sucedido utilizando metotrexato, em uma dose de 12,5mg a 25mg por semana, para tratamento de vitiligo. Os autores utilizaram três pacientes e conseguiram notar melhora em 6 semanas até 14 meses. Por isso, são necessários estudos que descubram o real o mecanismo preciso de ação da droga, a dose média necessária para a ação e se uma dose de manutenção é exigida ou não.

Doses pequenas (0,6mg/kg a 0,75mg/kg ao dia) de azatioprina são benéficas, com melhor repigmentaçao após 4 meses utilizando-a com PUVA se comparada a PUVA isolada.[55]

Além disso, a comunidade científica tem apresentado que a utilização de infliximabe (anticorpo monoclonal quimérico) é capaz de induzir melhora em pacientes com vitiligo. Essa resposta está associada com a capacidade do anticorpo de bloquear a atividade de fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), o qual tem sido associado com interferência na melanogênese no vitiligo. Dessa forma, Simón et al.[56] apresentaram o caso de um paciente de 24 anos com espondilite anquilosante e vitiligo generalizado que fez uso de infliximabe em um protocolo terapêutico que durou 10 meses. Após esse

período, o paciente apresentou, além da melhora do quadro de espondilite anquilosante, a repigmentação de algumas áreas, as quais não tinham melhorado mesmo após a utilização de outras terapias sugeridas para o tratamento de vitiligo. Em contrapartida, Carvalho et al.[57] relataram o caso de uma paciente de 46 anos, diabética, com artrite reumatoide, que começou a fazer uso de infliximabe e, após 2 meses da utilização do fármaco, desenvolveu lesões esbranquiçadas na pele, compatíveis com o diagnóstico de vitiligo, e que não obteve melhora, mesmo após o uso de fenilalanina, clobetasol, vitamina E e PL. Dessa forma, é possível verificar que há controvérsias na utilização de infliximabe no tratamento de vitiligo, sendo importante mais estudos para verificar sua atividade.

Atualmente, os imunomoduladores de uso tópico são considerados uma boa opção terapêutica, principalmente em pequenas áreas afetadas, como as pálpebras e a genitália. Possuem efeitos parecidos com os corticoesteroides, diferenciando apenas na menor chance de reação adversa.[50] O uso de tracolimus, outro imunomodulador, vem mostrando eficácia no vitiligo desde 2002, sendo os melhores resultados observados na face e nas áreas fotoexpostas. Essa droga inibe a calcineurina e afeta a ativação/maturação de células T e, subsequentemente, infere na produção de citocinas, como o TNF. Além disso, o aumento da migração e a diferenciação de melanócitos também foram descritos durante sua utilização. É particularmente eficaz no rosto e no pescoço, quando usado em combinação com fototerapia ou curativos oclusivos. Deve ser aplicado duas vezes por dia durante, no mínimo, 6 meses. Seu custo geralmente limita seu uso na doença generalizada.[2,58-64]

O pimecrolimus é uma outra opção de inibidor de calcineurina, que também tem mostrador ser um tratamento seguro. Possui poucos efeitos colaterais, principalmente se comparado ao uso tópico de corticoesteroides em áreas perioculares e genitais de crianças. Entretanto, apesar de sua segurança terapêutica, os estudos de eficácia como monoterapia são bastante controversos, com relatos de bons resultados ou sem alteração significativa em relação a grupos tratados com placebo.[65,66]

Despigmentação

A despigmentação é reservada para pacientes com doença resistente ou extensiva e deve ser muito discutida com o paciente antes de iniciada. Ainda não é consenso quando deve ser indicada, mas geralmente é oferecido quando 50% a 60% da área de superfície da pele está envolvida ou quando há grande parte exposta acometida, além de ser importante avaliar aqueles pacientes que consideram que essa patologia afeta bastante sua fisionomia e convivência social.[2,25,67]

Essa terapia consiste na destruição dos melanócitos sadios existentes no restante da pele que não está acometida pelo vitiligo, sendo considerada uma técnica simples, porém demanda de bastante tempo de tratamento (cerca de 2 anos). Por não ser tão bem suportada, a terapia não é indicada para uso em crianças.[25-68] São utilizados, para o tratamento, o éter monobezílico de hidroquinona (MBEH), o éter monometílico de hidroquinona, o fenol 88%, o *laser* e a crioterapia.[2]

Embora o mecanismo de ação da MBEH permaneça desconhecida, a hipopigmentação já é notada depois de 3 meses do uso, e a despigmentação completa ocorre com 12 meses. Deve ser iniciada de forma gradual, primeiramente em uma concentração baixa (podendo ser reduzida até 5%, se dermatite de contato) e, se nenhuma resposta for notada, aumentar para 20% a 40% de concentração. Se utilizado o éter monometílico de hidroquinona, é importante saber que seu resultado é mais lento que o MBEH, ocorrendo em cerca de 4 meses. Os efeitos adversos incluem queimadura leve, prurido, leucodermia e repigmentação após exposição ao sol.[2]

A terapia a *laser* é uma alternativa atrativa e ganha espaço quando comparada ao tempo de ação e os eventos adversos da despigmentação química, principalmente se apenas áreas pequenas são solicitadas. Vários *lasers* têm sido relatados como úteis, incluindo o Q-switched 694-nm, ruby laser (QSRL) e o Q-switched 755-nm alexandrite laser (QSAL).[67] Em casos que os cremes descolorantes não apresentam boas taxas de resposta ou para uso na face (requer uma despigmentação rápida), sugere-se a utilização do laser de Ruby QS (694nm), que atua por fototermólise e de forma seletiva sobre os melanossomas de melanócitos e queratinócitos.[69]

Clamufagem e micropigmentação

O conceito de camuflagem de pele surgiu durante a Segunda Guerra Mundial, quando cirurgiões plásticos buscavam preparações com coloração da pele que fossem duráveis para a auxiliar na ocultação das cicatrizes de queimaduras.[70] Posteriormente, essa técnica começou a ser utilizada para o tratamento de pacientes com vitiligo que não alcançam resultados completos ou imediatos de repigmentação.

A camuflagem no vitiligo pode ser classificada em camuflagem temporária e permanente. A camuflagem temporária consiste na utilização de produtos cosméticos como pós, emulsões e líquidos, para esconder as lesões causadas pelo vitiligo, semelhante a maquiagens. A camuflagem permanente, que pode ser realizada pela micropigmentação, é um procedimento definitivo.[70]

A camuflagem temporária, além de permitir a utilização direta pelo paciente, por meio de produtos de uso diário e pessoal, também propicia que a correspondência de cor entre a pele íntegra e a pele com vitiligo seja homogênea.[70] Como um exemplo de camuflagem temporária, pode ser citado o uso de autobronzeadores, compostos por dihidroxiacetona (DHA). A DHA é um açúcar capaz de reagir com os aminoácidos da camada córnea da pele, induzindo a produção de componentes coloridos (melanoidinas), que mudam de amarelo para castanho, dando um efeito de pele bronzeada à pele.[71]

Na camuflagem permanente, a micropigmentação consiste de uma modificação da técnica de tatuagem definitiva para os olhos, utilizando-se o pigmento de ferro oxidado para cobrir permanentemente a região afetada pelo vitiligo.[4] Porém, uma das limitações dessa técnica é a correspondência da cor exata entre a pele e o pigmento, sendo observados melhores resultados em pacientes com pele escura.[72] Assim como as tatuagens, reações adversas, como hipersensibilidade alérgica granulomatosa, liquenoide e pseudolinfomatosa, podem acontecer, no entanto, estão mais associadas com a utilização de pigmentos com coloração vermelha, amarela, verde e azul. Por ser um procedimento fácil, com resultados imediatos e duradouros, é uma opção segura e eficaz para o tratamento estético do vitiligo em locais como lábios.[73]

As técnicas de camuflagem, quando aplicadas corretamente, podem ajudar a melhorar consideravelmente a aparência dos pacientes, resultando em melhora da autoestima e da qualidade de vida.[70]

Brosimum gaudichaudii Trécul

O *Brosimum gaudichauddi Trécul* constitui o principal composto do fármaco Viticromin®, cujo princípio ativo é retirado principalmente da parte inferior do caule da planta *mamacadela*. É um medicamento fitoterápico que contém derivados furanocumarinos e tem ação fotossensibilizante direta sobre os melanócitos, desencadeando a produção de melanina e a consequente repigmentação. Pode ser encontrado em três versões: pomadas, comprimidos e solução tópica.[74]

TERAPIAS CIRÚRGICAS

Apesar da grande variedade de terapias clínicas existentes para o vitiligo, um grande número de pacientes não obtém melhora da patologia, devido ao método de escolha inadequado para estimular a pigmentação. O estímulo inadequado ocorre devido ao fato de que os melanóticos não foram suficientemente estimulados ou eles já eram completamente inexistentes. De tal modo, a intervenção cirúrgica pode ser uma alternativa de tratamento para esses casos. No entanto, essa opção terapêutica só é válida para casos que seguem os seguintes critérios: estabilização da patologia (no mínimo de 1 a 2 anos) e encontrar-se limitada em abrangência (não cobre mais de 2% a 3% da superfície corporal);[75] ausência do fenômeno de Koebner durante por período de 2 anos; repigmentação espontânea ao redor ou nas lesões acrômicas e teste de microenxerto positivo.[8]

Dentre os procedimentos cirúrgicos, o enxerto epidérmico com *punch* é a técnica mais utilizada e indicada para vitiligo segmentar. Esse procedimento consiste no transplante de pele da área não afetada do paciente para as áreas de lesões acrômicas. Em conjunto com esse procedimento, deve ser utilizada a terapia UV.[76]

Outra abordagem ao enxerto epidérmico consiste no uso de bolhas de sucção subepidérmicas na região de pele pigmentada (doadora) usando calor ou frio. Essa opção de transplante proporciona menor risco de formação de cicatrizes quando comparada a outros métodos de enxertia.[25]

Ainda, o transplante de células epidérmicas cultivadas tem sido investigado como alternativa de tratamento. Nesse procedimento, o cirurgião retira uma amostra de pele pigmentada do paciente e realiza a cultura, utilizando uma solução especial para desenvolvimento de melanócitos. Quando as células da solução em cultivo estiverem se multiplicado e em grande concentração, o médico as transplanta para as regiões de pele despigmentada. Verma et al.[77] demonstraram ótimas taxas de repigmentação de pele em pacientes com vitiligo segmentar e generalizado estável após acompanhamento de 12 semanas, podendo ser uma alternativa de escolha para o tratamento desses casos. Entretanto, esse tipo de procedimento ainda não é autorizado, sendo necessária a autorização de agências regulatórias.

Ademais, vale a pena ressaltar algumas desvantagens das técnicas cirúrgicas: infecção secundária, cicatrizes inestéticas, alto custo, possível rejeição do enxerto, complexidade no procedimento e necessidade de ambiente hospitalar.[76]

NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

Apesar do grande número de terapias, ainda não existe um consenso sobre qual a melhor escolha, visto que há pacientes que são resistentes a determinadas opções terapêuticas, bem como os que apresentam vitiligo refratário. Nesse sentido, vários pesquisadores e clínicos têm testado combinações de tratamentos existentes para atingir melhores taxas de respostas, como, por exemplo, a combinação de medicamentos tópicos e/ou sistêmicos com fototerapia ou a combinação de

terapias clínicas com procedimentos cirúrgicos. Até o presente momento, têm se observado bons resultados nessas combinações, porém se fazem necessárias mais investigações para a padronização de doses, tempo e formas de aplicação.

Parsad et al.[78] conduziram um estudo com 32 pacientes com vitiligo em progressão gradual e tratados com minociclina 100mg, uma vez ao dia. Dentre os pacientes tratados, 91% observaram bloqueio na progressão da doença e, destes, 34% mostraram resultados com 4 semanas de tratamento.

Ademais, outra opção terapêutica é o uso de afamelanotide, um análogo do hormônio estimulante de alfa-melanócitos, como uma injeção subcutânea associada a UVB de banda estreita. Ensaio multicêntrico randomizado realizado nos Estados Unidos avaliou essa alternativa de tratamento em 55 pacientes adultos com vitiligo estável ou levemente progressivo e obteve melhores resultados quando comparada à repigmentação induzida pelo UVB de banda estreita como monoterapia.[79]

Por fim, outra recente alternativa terapêutica ao vitiligo é o tratamento oral com citrato de tofacitinibe, um inibidor da *Janus kinase*. Dentro da dermatologia, as formulações orais e tópicas de tofacitinibe demonstraram ser seguras e eficazes para o tratamento de psoríase em placa e por via oral no tratamento de alopecia. Nesse contexto, alopecia areata e vitiligo compartilham fatores de risco genéticos e podem ocorrer concomitantemente, o que sugere uma patogênese comum. Dessa forma, pesquisadores estudaram o possível efeito do tofacitinibe no tratamento do vitiligo e obtiveram rápida repigmentação de lesões de vitiligo nas mãos de uma paciente que era resistente às terapias convencionais. No entanto, mais estudos em relação à efetividade e à segurança na utilização do tofacitinibe no tratamento de vitiligo devem ser realizados, além da investigação do possível uso tópico desse fármaco para o tratamento de vitiligo localizado.[80]

Em suma, Felsten et al.[81] propuseram o seguinte algoritmo de tratamento para o vitiligo:

- Terapia de primeira linha (tratamento de vitiligo nunca tratado): uso de esteroides em monoterapia ou em combinação com análogos de vitamina D3 tópico. Como alternativa, sugere-se o uso de inibidores de calcineurina tópicos, uso de esteroides sistêmicos, uso tópico de L-fenilalanina, uso de antioxidantes tópicos, ou uso de quelina (oral) com exposição à luz solar natural. Se o vitiligo for rapidamente progressivo, pode ser considerada a utilização de corticoides de uso sistêmico por um curto período. Em casos de lesões recalcitrantes nas extremidades do corpo, deve ser considerado o uso de tacrolimus à noite sob oclusão.
- Terapia de segunda linha (tratamento de casos resistentes ao tratamento de primeira linha): uso de fototerapia UVB de banda estreita combinada a inibidores de calcineurina tópicos. Como alternativa, sugere-se a utilização de UVB banda estreita com antioxidantes (oral), esteroides sistêmicos ou PL (oral); ou utilização de fototerapia UVA com psoralenos, esteroides sistêmicos, análogos de vitamina D3 tópicos, quelina ou L-fenilalanina (tópico ou oral).
- Terapia de terceira linha (vitiligo sem sucesso de tratamento após uso de fototerapia de corpo inteiro): recomenda-se a utilização de *excimer laser* em combinação com esteroides tópicos. Como alternativa, sugere-se a utilização de *excimer laser* combinado com inibidores de calcineurina tópicos.
- Terapia de quarta linha (vitiligo resistente a todas as opções terapêuticas anteriores): recomenda-se a escolha de uma das opções de intervenções cirúrgicas.

São condições especiais: pacientes com vitiligo segmentar, para quem a utilização de laser HeNe pode ser uma alternativa na terapia de terceira linha; e com vitiligo generalizado, devendo-se considerar a opção de despigmentação para casos de vitiligo recalcitrante.

Independentemente do tratamento clínico utilizado, os pacientes devem ser estimulados a procurar medidas que minimizem o estresse associado ao estilo de vida e ocasionado pela própria patologia. Assim, deve-se abordar de maneira multiprofissional a doença, buscando a realização de atividades benéficas, como: atividades físicas, alimentação balanceada, meditação e acompanhamento psicológico.

CONCLUSÃO

O vitiligo é uma desordem dermatológica complexa, cuja patogênese ainda não é totalmente esclarecida, porém, cada vez mais, estudos têm relacionado o envolvimento do sistema imunológico e estresse oxidativo como etiologias da doença. Devido a esse desconhecimento dos mecanismos envolvidos na formação das lesões, a descoberta de um tratamento específico também fica comprometida. Assim, embora muitas terapias sejam atualmente utilizadas para o manejo da doença, nenhuma é específica e totalmente eficaz.

Dessa forma, é necessário que o médico dermatologista, em conjunto com o paciente, escolha a melhor terapia dentre as disponíveis, de acordo com critérios clínicos (classificação da doença, tipo de pele, progressão da doença) e com a possibilidade de acesso ao tratamento pelo portador. Além disso, o acompanhamento também é importante, pois a modificação da terapia após um tempo de tratamento pode ser necessária.

A monoterapia parece ser menos eficaz no tratamento do vitiligo. A associação de medicação tópica e/ou sistêmica com o uso da fototerapia UVB de banda estreita parece ser o padrão-ouro para a repigmentação da pele dos pacientes. Medicamentos novos estão em estudo, porém sua eficácia e o estudo dos possíveis efeitos colaterais, principalmente a longo prazo, têm que ser melhores investigados.

Além disso, o paciente com vitiligo deve ser abordado por uma equipe multiprofissional, a fim de amenizar os efeitos negativos do estresse e inibir o estilo de vida adverso tão comum nos dias atuais.

REFERÊNCIAS

1. Vizani RO, Maia FS, Vasconcelos TP, Pimentel SL, Silva VY, Kashiwabara TG. O vitiligo: uma doença orgânica e psíquica. Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research. 2014 [citado 2022 Mar 31];6(3):47-52. Disponível em: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20140501_181051.pdf
2. Daniel BS, Wittal R. Vitiligo treatment update. Australas J Dermatol. 2015;56(2):85-92. doi: https://doi.org/10.1111/ajd.12256
3. Menezes Neto AT, Silva VS, Rodrigues MD. Vitiligo: O problema que não está apenas na pele. Rev Interdisciplinar do Pensamento Científico. 2015 [citado 2022 Mar 31];1(18): 250-88. Disponível em: http://143.244.166.130/index.php/reinpec/article/view/93
4. Steiner D, Bedin V, Moraes MB, Villas RT, Steiner T. Vitiligo. An Bras Dermatol. 2004 [citado 2022 Mar 31];79(3):335-51. Disponível em: https://www.scielo.br/j/abd/a/VWZFwJY5MmcBmGCxpFcKMzG/?format=pdf&lang=pt
5. Azulay RD, Azulay DR, Azulay-Abulafia L. Dermatologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013.
6. Lahiri K, Chatterjee CM, Sarkar R. Pigmentary disorders - A comprehensive compendium. India: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2014.
7. Manzoni AP. Avaliação de sintomas depressivos e de ansiedade em cuidadores de pacientes pediátricos com dermatite atópica, psoríase e vitiligo. Porto Alegre [Tese - Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente]. Rio Grande do Sul: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2011 [citado 2022 Mar 31]. Disponível em: https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/28697/000771337.pdf?sequence
8. Villa R, Bedin V. Manual de condutas em dermatologia. São Paulo: Roca; 2012.
9. Pacifico A, Leone G. Photo(chemo)therapy for vitiligo. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2011;27(5):261-77. doi: https://doi.org/10.1111/j.1600-0781.2011.00606.x
10. Antelo DP, Filgueira AL, Cunha JM. Redução dos linfócitos T-CD8+ citotóxicos observada com a terapia Puva em paciente com vitiligo. An Bras Dermatol. 2008;83(6):572-4.
11. Roelandts R. Photo(chemo) therapy for vitiligo. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2003;19(1):1-4. doi: https://doi.org/10.1034/j.1600-0781.2003.00003.x
12. Bellet JS, Prose NS. Vitiligo em crianças: uma revisão de classificação, hipóteses sobre patogênese e tratamento. An Bras Dermatol. 2005;80(6):631-6. doi: https://doi.org/10.1590/S0365-05962005000700009
13. Taieb A, Alomar A, Böhm M, Dell'anna ML, De Pase A, Eleftheriadou V, et al.; Vitiligo European Task Force (VETF); European Academy of Dermatology and Venereology (EADV); Union Européenne des Médecins Spécialistes (UEMS). Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus. Br J Dermatol. 2013;168(1):5-19. doi: https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.11197.x
14. Njoo MD, Westerhof W, Bos JD, Bossuyt PM. The development of guidelines for the treatment of vitiligo. Clinical Epidemiology Unit of the Istituto Dermopatico dell'Immacolata-Istituto di Recovero e Cura a Carattere Scientifico (IDI-IRCCS) and the Archives of Dermatology. Arch Dermatol. 1999;135(12):1514-21. doi: https://doi.org/10.1001/archderm.135.12.1514
15. Wu CS, Yu CL, Wu CS, Lan CC, Yu HS. Narrow-band ultraviolet-B stimulates proliferation and migration of cultured melanocytes. Exp Dermatol. 2004;13(12):755-63. doi: https://doi.org/10.1111/j.0906-6705.2004.00221.x
16. Kanwar AJ, Dogra S, Parsad D. Topical tacrolimus for treatment of childhood vitiligo in Asians. Clin Exp Dermatol. 2004;29(6):589-92. doi: https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2004.01632.x
17. Cestari TF, Pessato S, Correa GP. Fototerapia – aplicações clínicas. An Bras Dermatol. 2007 [citado 2022 Mar 31];82(1):5-6. Disponível em: https://www.scielo.br/j/abd/a/k4jdQbcWGqFbMj4T5DmMyVt/?format=pdf&lang=pt
18. Goldman L, Ausiello D. Cecil: Medicina. 23ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009.
19. Park KK, Murase JE. Ultraviolet B (UVB) Phototherapy in the Treatment of Vitiligo. In: Park KK. Vitiligo – Management and Therapy. Shangai: InTech; 2011. p. 70-94.
20. Whitton M, Pinart M, Batchelor JM, Leonardi-Bee J, Gonzalez U, Jiyad Z, et al. Evidence-based management of vitiligo: summary of a Cochrane systematic review. Br J Dermatol. 2016;174(5):962-9. doi: https://doi.org/10.1111/bjd.14356
21. Park KK, Liao W, Murase JE. A review of monochromatic excimer light in vitiligo. Br J Dermatol. 2012;167(3):468-78. doi: https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.11008.x
22. Leone G, Iacovelli P, Paro Vidolin A, Picardo M. Monochromatic excimer light 308 nm in the treatment of vitiligo: a pilot study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2003;17(5):531-7. doi: https://doi.org/10.1046/j.1468-3083.2003.00818.x
23. Alhowaish AK, Dietrich N, Onder M, Fritz K. Effectiveness of a 308-nm excimer laser in treatment of vitiligo: a review. Lasers Med Sci. 2013;28(3):1035-41. doi: https://doi.org/10.1007/s10103-012-1185-1
24. Borderé AC, Lambert J, van Geel N. Current and emerging therapy for the management of vitiligo. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2009;2:15-25. PMID: 21436965.
25. Ortonne JP. Vitiligo e outras desordens de hipopigmentação. In: Bolognia JL. Dermatologia. 2ed . Rio de Janeiro: Elsevier; 2011. p. 2616.
26. Camacho F, Mazuecos J. Treatment of vitiligo with oral and topical phenylalanine: 6 years of experience. Arch Dermatol. 1999;135(2):216-7. doi: https://doi.org/10.1001/archderm.135.2.216
27. Cormane RH, Siddiqui AH, Westerhof W, Schutgens RB. Phenylalanine and UVA light for the treatment of vitiligo. Arch Dermatol Res. 1985;277(2):126-30. doi: https://doi.org/10.1007/BF00414110
28. Antoniou C, Schulpis H, Michas T, Katsambas A, Frajis N, Tsagaraki S, et al. Vitiligo therapy with oral and topical phenylalanine with UVA exposure. Int J Dermatol. 1989;28(8):545-7. doi: https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1989.tb04613.x
29. Greiner D, Ochsendorf FR, Milbradt R. [Vitiligo therapy with phenylalanine/UV A. Catamnestic studies after five years]. Hautarzt. 1994;45(7):460-3. German. doi: https://doi.org/10.1007/s001050050104

30. Di Nardo V, Barygina V, França K, Tirant M, Valle Y, Lotti T. Functional nutrition as integrated approach in vitiligo management. Dermatol Ther. 2019;32(4):e12625. doi: https://doi.org/10.1111/dth.12625
31. Yoon BJ, Sun WY, Kim TH. Complementary and alternative medicine for vitiligo. In: Park KK, Murase JE. Vitiligo: management and therapy. China: Intech; 2011. p. 143-61.
32. Juhlin L, Olsson MJ. Improvement of vitiligo after oral treatment with vitamin B12 and folic acid and the importance of sun exposure. Acta Derm Venereol. 1997;77(6):460-2. doi: https://doi.org/10.2340/000155555577460462
33. Don P, Iuga A, Dacko A, Hardick K. Treatment of vitiligo with broadband ultraviolet B and vitamins. Int J Dermatol. 2006;45(1):63-5. doi: https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2005.02447.x
34. Elgoweini M, Nour El Din N. Response of vitiligo to narrowband ultraviolet B and oral antioxidants. J Clin Pharmacol. 2009;49(7):852-5.doi:https://doi.org/10.1177/0091270009335769
35. Bakis-Petsoglou S, Le Guay JL, Wittal R. A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of pseudocatalase cream and narrowband ultraviolet B in the treatment of vitiligo. Br J Dermatol. 2009;161(4):910-7. doi: https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09252.x
36. Fai D, Cassano N, Vena GA. Narrow-band UVB phototherapy combined with tacrolimus ointment in vitiligo: a review of 110 patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007;21(7):916-20. doi: https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2006.02101.x
37. Nordlund JJ, Halder R. Melagenina. An analysis of published and other available data. Dermatologica. 1990;181(1):1-4. PMID: 2394297.
38. Zhao D, Li Y, Wang P, Zhou M, Guan C, Wei X, et al. Melagenine modulates proliferation and differentiation of melanoblasts. Int J Mol Med. 2008;22(2):193-7. PMID: 18636173.
39. Pal P, Mallick S, Mandal SK, Das M, Dutta AK, Datta PK, et al. A human placental extract: in vivo and in vitro assessments of its melanocyte growth and pigment-inducing activities. Int J Dermatol. 2002;41(11):760-7. doi: https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.2002.01524.x
40. Mal'tsev VI, Kaliuzhnaia LD, Gubko LM. [Experience in introducing the method of placental therapy in vitiligo in Ukraine]. Lik Sprava. 1995;(7-8):123-5. Russian. PMID: 8846346.
41. Nestor M, Bucay V, Callender V, Cohen JL, Sadick N, Waldorf H. Polypodium leucotomos as an Adjunct Treatment of Pigmentary Disorders. J Clin Aesthet Dermatol. 2014;7(3):13-7. PMID: 24688621.
42. Cohen BE, Elbuluk N, Mu EW, Orlow SJ. Alternative Systemic Treatments for Vitiligo: A Review. Am J Clin Dermatol. 2015;16(6):463-74. doi: https://doi.org/10.1007/s40257-015-0153-5
43. Palomino OM. Current knowledge in Polypodium leucotomos effect on skin protection. Arch Dermatol Res. 2015;307(3):199-209. doi: https://doi.org/10.1007/s00403-014-1535-x
44. Mohammad A. Vitiligo repigmentation with Anapsos (Polypodium leucotomos). Int J Dermatol. 1989;28(7):479. PMID: 2777452.
45. Reyes E, Jaén P, de las Heras E, Carrión F, Alvarez-Mon M, de Eusebio E, et al. Systemic immunomodulatory effects of Polypodium leucotomos as an adjuvant to PUVA therapy in generalized vitiligo: A pilot study. J Dermatol Sci. 2006;41(3):213-6. doi: https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2005.12.006
46. Middelkamp-Hup MA, Bos JD, Rius-Diaz F, Gonzalez S, Westerhof W. Treatment of vitiligo vulgaris with narrow-band UVB and oral Polypodium leucotomos extract: a randomized double-blind placebo-controlled study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007;21(7):942-50. doi: https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2006.02132.x
47. Pacifico A, Vidolin AP, Leone G, Iacovelli P. Combined treatment of narrowband ultraviolet B light (NBUVB) phototherapy and oral polypodium leucotomos extract versus NB UVB phototherapy alone in the treatment of patients with vitiligo. Journal of the American Academy of Dermatology. 2009;60(3):AB154.
48. Breuer K, Werfel T, Kapp A. Safety and efficacy of topical calcineurin inhibitors in the treatment of childhood atopic dermatitis. Am J Clin Dermatol. 2005;6(2):65-77. doi: https://doi.org/10.2165/00128071-200506020-00001
49. Gutfreund K, Bienias W, Szewczyk A, Kaszuba A. Topical calcineurin inhibitors in dermatology. Part I: Properties, method and effectiveness of drug use. Postepy Dermatol Alergol. 2013;30(3):165-9. doi: https://doi.org/10.5114/pdia.2013.35619
50. Luz LL, Santos SL, Partata AK. Vitiligo e seu tratamento. Rev Científica do ITPAC. 2014 [citado 2022 Mar 31];7(3):1-19. Disponível em: https://assets.unitpac.com.br/arquivos/revista/73/artigo5.pdf
51. Gokhale BB. Cyclophosphamide and vitiligo. Int J Dermatol. 1979;18(1):92. PMID: 761966.
52. Kanwar AJ, Dogra S, Parsad D, Kumar B. Narrow-band UVB for the treatment of vitiligo: an emerging effective and well-tolerated therapy. Int J Dermatol. 2005;44(1):57-60. doi: https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2004.02329.x
53. Gupta AK, Ellis CN, Nickoloff BJ, Goldfarb MT, Ho VC, Rocher LL, et al. Oral cyclosporine in the treatment of inflammatory and noninflammatory dermatoses. A clinical and immunopathologic analysis. Arch Dermatol. 1990;126(3):339-50.
54. Garza-Mayers AC, Kroshinsky D. Low-dose Methotrexate for Vitiligo. J Drugs Dermatol. 2017;16(7):705-6. PMID: 28697225.
55. Radmanesh M, Saedi K. The efficacy of combined PUVA and low-dose azathioprine for early and enhanced repigmentation in vitiligo patients. J Dermatolog Treat. 2006;17(3):151-3. doi: https://doi.org/10.1080/09546630600791442.
56. Simón JA, Burgos-Vargas R. Vitiligo improvement in a patient with ankylosing spondylitis treated with infliximab. Dermatology. 2008;216(3):234-5. doi: https://doi.org/10.1159/000112932
57. Carvalho CL, Ortigosa LC. Segmental vitiligo after infliximab use for rheumatoid arthritis--a case report. An Bras Dermatol. 2014;89(1):154-6. doi: https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20142887
58. Grimes PE, Soriano T, Dytoc MT. Topical tacrolimus for repigmentation of vitiligo. J Am Acad Dermatol. 2002;47(5):789-91. doi: https://doi.org/10.1067/mjd.2002.126250
59. Smith DA, Tofte SJ, Hanifin JM. Repigmentation of vitiligo with topical tacrolimus. Dermatology. 2002;205(3):301-3. doi: https://doi.org/10.1159/000065845
60. Travis LB, Weinberg JM, Silverberg NB. Successful treatment of vitiligo with 0.1% tacrolimus ointment. Arch Dermatol. 2003;139(5):571-4; discussion 573. doi: https://doi.org/10.1001/archderm.139.5.571
61. Silverberg NB, Lin P, Travis L, Farley-Li J, Mancini AJ, Wagner AM, et al. Tacrolimus ointment promotes repigmentation of vitiligo in children: a review of 57 cases. J Am Acad Dermatol. 2004;51(5):760-6. doi: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2004.05.036
62. Lan CC, Chen GS, Chiou MH, Wu CS, Chang CH, Yu HS. FK506 promotes melanocyte and melanoblast growth and creates a favourable milieu for cell migration via keratinocytes: possible mechanisms of how tacrolimus ointment induces repigmentation in patients with vitiligo. Br J Dermatol. 2005;153(3):498-505.
63. Prats Caelles I, Herranz Pinto P, de Ayala Casado EL, de Lucas Laguna R. Focal hypertrichosis during topical tacrolimus therapy for childhood vitiligo. Pediatr Dermatol. 2005;22(1):86-7. doi: https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2005.22123.x

64. Tamler C, Duque-Estrada B, Oliveira PA, Avelleira JC. Tacrolimus 0,1% ointment in the treatment of vitiligo: a series of cases. An Bras Dermatol. 2011;86(1):169-72. doi: https://doi.org/10.1590/s0365-05962011000100034

65. Dawid M, Veensalu M, Grassberger M, Wolff K. Efficacy and safety of pimecrolimus cream 1% in adult patients with vitiligo: results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. J Dtsch Dermatol Ges. 2006;4(11):942-6. doi: https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2006.06124.x

66. Seirafi H, Farnaghi F, Firooz A, Vasheghani-Farahani A, Alirezaie NS, Dowlati Y. Pimecrolimus cream in repigmentation of vitiligo. Dermatology. 2007;214(3):253-9. doi: https://doi.org/10.1159/000099592

67. Boen M, Vanaman Wilson MJ, Wu DC, Goldman MP. Laser Depigmentation in Extensive Vitiligo. Dermatol Surg. 2019;45(4):621-3. doi: https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001597

68. Gupta D, Kumari R, Thappa DM. Depigmentation therapies in vitiligo. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2012;78(1):49-58. doi: https://doi.org/10.4103/0378-6323.90946

69. Kim YJ, Chung BS, Choi KC. Depigmentation therapy with Q-switched ruby laser after tanning in vitiligo universalis. Dermatol Surg. 2001;27(11):969-70. doi: https://doi.org/10.1046/j.1524-4725.2001.01101.x

70. Kaliyadan F, Kumar A. Camouflage for patients with vitiligo. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2012;78(1):8-15. doi: https://doi.org/10.4103/0378-6323.90940

71. Sarveswari KN. Cosmetic camouflage in vitiligo. Indian J Dermatol. 2010;55(3):211-4. doi: https://doi.org/10.4103/0019-5154.70663

72. Mahajan BB, Garg G, Gupta RR. Evaluation of cosmetic tattooing in localised stable vitiligo. J Dermatol. 2002;29(11):726-30. doi: https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2002.tb00210.x

73. Francis A, Criton S, Shojan A, Philip R. Micropigmentation in vitiligo of lateral lower lip. J Cutan Aesthet Surg. 2013;6(4):236-7. doi: https://doi.org/10.4103/0974-2077.123416

74. Faria RA, Valentini CM, Albuquerque MC, Coelho MFB. Tratamentos pré-germinativos de sementes de Brosimum gaudichaudii Trécul. FLOVET. 2017; 1(9):147-56.

75. Taïeb A, Picardo M. Vitiligo. N Engl J Med. 2009;360(2):160-9.

76. Dellatorre G, Cafrune FE. Tratamento cirúrgico do Vitiligo. Surgical and Comestic Dermatology. 2016;8(4):289-93.

77. Verma G, Varkhande SR, Kar HK, Rani R. Evaluation of Repigmentation with Cultured Melanocyte Transplantation (CMT) Compared with Non-Cultured Epidermal Cell Transplantation in Vitiligo at 12th Week Reveals Better Repigmentation with CMT. J Invest Dermatol. 2015;135(10):2533-5. doi: https://doi.org/10.1038/jid.2015.178

78. Parsad D, Kanwar A. Oral minocycline in the treatment of vitiligo--a preliminary study. Dermatol Ther. 2010;23(3):305-7. doi: https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2010.01328.x

79. Lim HW, Grimes PE, Agbai O, Hamzavi I, Henderson M, Haddican M, et al. Afamelanotide and narrowband UV-B phototherapy for the treatment of vitiligo: a randomized multicenter trial. JAMA Dermatol. 2015;151(1):42-50. doi: https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2014.1875

80. Craiglow BG, King BA. Tofacitinib Citrate for the Treatment of Vitiligo: A Pathogenesis-Directed Therapy. JAMA Dermatol. 2015;151(10):1110-2. doi: https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.1520

81. Felsten LM, Alikhan A, Petronic-Rosic V. Vitiligo: a comprehensive overview Part II: treatment options and approach to treatment. J Am Acad Dermatol. 2011;65(3):493-514. doi: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.10.043

Colangite aguda: da tríade de Charcot aos critérios de Tóquio

Acute cholangitis: from Charcot's triad to Tokyo guidelines

Ludmila Rodrigues Oliveira Costa[1], Olival Cirilo Lucena da Fonseca Neto[2]

RESUMO

O objetivo deste estudo foi revisar as ferramentas diagnósticas e de manejo da colangite aguda, da tríade de Charcot aos critérios de Tóquio. Foi realizada revisão da literatura no PubMed® utilizando a combinação dos descritores "*Tokyo Guideline*", "*Charcot's triad*" e "*Acute cholangitis*". A tríade de Charcot foi a primeira ferramenta diagnóstica da colangite aguda. Apesar de sua contribuição, foram os critérios de Tóquio a primeira diretriz com evidência clínica para diagnóstico, classificação de severidade e estratégia para o manejo da colangite aguda. A literatura atual busca identificar marcadores de mau prognóstico do paciente, como a procalcitonina, assim como o tempo ideal para a terapia antibiótica e a drenagem biliar. É bem estabelecido o quanto a tríade de Charcot, juntamente dos critérios de Tóquios, contribuiu para o melhor diagnóstico e manejo da colangite aguda. Todavia, mais estudos são necessários para validação científica dessas diretrizes na prática clínica-cirúrgica.

Descritores: Colangite; Colestase extra-hepática; Guias de prática clínica como assunto

ABSTRACT

The objective of this study was to review acute cholangitis diagnostic and management tools, from Charcot's triad to Tokyo guidelines. The keywords "Tokyo guideline", "Charcot's triad", and "Acute cholangitis" were searched in PUBMED® and used to review the literature. Charcot's triad was the first diagnostic tool in acute cholangitis. Despite its contribution, Tokyo guidelines were the first evidence-based parameters for diagnosis, severity assessment, and strategy for acute cholangitis management. The current literature searches for biomarkers of patient's bad prognostic, such as procalcitonin, as well the optimal timing of antibiotic therapy and biliary drainage. The good contribution Charcot's triad and Tokyo guidelines has made to improved diagnosis and management of acute cholangitis is well-established. However, further studies are required for scientific validation of these guidelines in clinical-surgical practice.

Keywords: Cholangitis; Cholestasis, extrahepatic; Practice guidelines as topic

INTRODUÇÃO

A colangite aguda é uma séria condição causada pela obstrução da árvore biliar e infecção da bile, que pode evoluir prontamente para sepse e óbito.[1] A identificação precoce dessa condição, a apropriada avaliação da severidade e o momento correto de intervenção são cruciais para solucionar a obstrução biliar e a resposta infeciosa.[2] A utilização de ferramentas de diagnóstico da colangite aguda tem contribuído para redução da mortalidade, a qual já foi referida na literatura em 50%, e reduzida para aproximadamente 10% após os anos 2000.[3]

Historicamente, a tríade de Charcot vem sendo utilizada como ferramenta diagnóstica, caracterizada pela dor no hipocôndrio direito, febre e/ou calafrios, além de icterícia. Contudo, apesar da tríade ser bem reconhecida e não precisar de dados laboratoriais para uso clínico, ela mostrou-se insuficiente para o diagnóstico

[1] Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.
[2] Serviço de Cirurgia Geral e Transplante Hepático, Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Recife, PE, Brasil.
Data de submissão: 29/07/2021. **Data de aceite:** 01/08/2021.
Autor correspondente: Olival Cirilo Lucena da Fonseca Neto. Rua Jacobina, 45, apto. 1.002 – Graças – CEP: 52011-180 – Recife, PE, Brasil – Tel.: 55 (81) 99989-0208 – E-mail: olivallucena@gmail.com
Fonte de auxílio à pesquisa: nenhuma.
Conflitos de interesse: nenhum.
Contribuição dos autores:
Concepção e delineamento do projeto: LROCe OCLFN.
Coleta, análise e interpretação de dados: LROC e OCLFN.
Redação e revisão crítica do manuscrito: LROCe OCLFN.
Aprovação da versão final do manuscrito a ser publicada: OCLFN.

precoce.[4,5] Posteriormente, Reynolds et al.[6] atentaram a mais dois sinais (hipotensão e redução do nível de consciência), os quais poderiam estar relacionados a um estado de choque séptico e pior prognóstico; nesse momento, a intervenção cirúrgica para descompressão biliar é urgente.

Os critérios de Tóquio, propostos inicialmente em 2007, permitiram a uniformização dos parâmetros diagnósticos, sendo o primeiro protocolo internacional com evidência clínica para diagnóstico, classificação de severidade e estratégia para o manejo da colangite aguda.[7,8] A introdução dessas diretrizes, baseada no quadro clínico, nos resultados laboratoriais e em exames de imagem, permitiu um diagnóstico mais precoce, sendo crucial para redução da mortalidade da doença.[1]

É bem estabelecido que as diretrizes clínicas precisam ser periodicamentes revisadas; apesar da grande contribuição da primeira versão da diretriz, ela apresentou sensibilidade diagnóstica insuficiente para o diagnóstico precoce.[9] Desde então, foram realizadas mais duas atualizações, em 2013 e 2018, as quais representaram um aumento em mais de 30% da sensibilidade diagnóstica da colangite aguda quando comparadas com a tríade de Charcot.[2] O presente estudo objetivou revisar as ferramentas diagnósticas e de manejo da colangite aguda, da tríade de Charcot aos critérios de Tóquio.

MÉTODOS

Para o presente estudo, foi revisada a literatura no PubMed® do período de 2007, lançamento da primeira diretriz de Tóquio, até julho de 2019. Foi utilizada a combinação dos descritores "*Acute cholangitis*" *OR* "*Tokyo guideline*" *OR* "*Charcot's triad*". Estudos adicionais de relevância para a discussão foram incluídos.

RESULTADOS

Tríade de Charcot

A análise de 1.432 casos de doença do trato biliar mostrou que a tríade de Charcot apresenta baixa sensibilidade diagnóstica (26,4%), mas alta especificidade (95,9%) para colangite aguda.[9] A presença da tríade dor abdominal, febre e/ou calafrios e icterícia é forte indicativo de colangite aguda, porém nem todo caso da condição se configura com a presença desses três sinais.[10] Prova disso foi um estudo em que apenas 12,2% dos diagnosticados com colangite aguda apresentaram a tríade.[11] Em uma revisão sistemática, concluiu-se que a localização da dor abdominal é variável conforme o artigo,[5] não necessariamente se apresentando no hipocôndrio direito.[4] Outro aspecto apontado é a ausência de definição do momento de aparecimento da tríade no hospital,[5] tendendo a se manifestar com o agravo da severidade do paciente.[12]

Critérios de Tóquio

Diagnóstico *versus* classificação de severidade

As diretrizes de Tóquio surgiram pela ausência de bases científicas de alta qualidade que pudessem ser utilizadas como referência para diagnóstico e manejo de doenças do trato biliar, em especial a colangite aguda (Tabelas 1 e 2).[13]

O diagnóstico dos Critérios de Tóquio de 2007 é realizado a partir da presença da tríade de Charcot ou pela pontuação nos tópicos de manifestação clínica, exames laboratoriais e exames de imagem.[14] A problemática diagnóstica inicial da diretriz de 2007 é a grande dependência da tríade, visto que três dos quatro itens especificados em manifestação clínica são os mesmos da tríade de Charcot.[11]

Tabela 1. Critérios diagnósticos de colangite aguda pelas Diretrizes de Tóquio de 2007 e de 2013/2018

Classificação de gravidade	Diagnóstico	Manifestação clínica (A)	Exame laboratorial (B)	Exame de imagem (C)
Critérios de Tóquio de 2007[13]	Diagnóstico definitivo: Tríade de Charcot OU 2 ou mais itens da coluna A + Todos os itens das colunas B e C. Diagnóstico duvidoso: 2 ou mais critérios da coluna A	Histórico de doença biliar Febre ou calafrio Dor abdominal Icterícia	Evidência de resposta inflamatória Enzimas de função renal alteradas	Dilatação biliar ou evidência de alguma etiologia biliar (cálculo, prótese, tumor etc.)
		Inflamação sistêmica (A)	**Colestase (B)**	**Exame de imagem (C)**
Critérios de Tóquio de 2013/2018[9]	Diagnóstico definitivo: Pelo menos 1 item da coluna A + Pelo menos 1 item da coluna B + Pelo menos 1 item da coluna C	Febre ou calafrios Evidência laboratorial de resposta inflamatória (PCR, leucócitos, Procalcitonina*	Icterícia Laboratório com função hepática anormal	Dilatação biliar Evidência de etiologia da obstrução na imagem (cálculo, prótese, tumor etc.)

*Procalcitonina foi adicionada na atualização da diretriz de 2018 como marcador de severidade da colangite aguda.
PCR: proteína C-reativa.

Tabela 2. Classificações de gravidade de colangite aguda pelas Diretrizes de Tóquio de 2007 e de 2013/2018

Classificação de gravidade	Grau leve	Grau moderado	Grau severo
Critérios de Tóquio de 2007[13]	Resposta ao tratamento inicial	Não há resposta ao tratamento inicial, mas também não se classifica como disfunção orgânica	Está associado com pelo menos 2 critérios de disfunção orgânica dentre: - Disfunção - Cardiovascular - Disfunção nervosa - Disfunção respiratória - Disfunção renal - Disfunção hepática -Disfunção hematológica
Critérios de Tóquio de 2013/2018[9]	Não se encaixa no critério de grau moderado ou severo	Pontuação de pelo menos 2 critérios dentre: - Leucocitose ou leucopenia - Febre alta (39ºC) - Idade (>75 anos) - Hiperbilirrubinemia - Hipoalbuminemia	Disfunção orgânica em pelo menos 1 dos sistemas: - Disfunção cardiovascular - Disfunção nervosa - Disfunção respiratória - Disfunção renal - Disfunção hepática - Disfunção hematológica

Segundo a diretriz de 2007, a colangite aguda pode ser classificada em três graus de gravidade, sendo o grau moderado e severo indicativos de drenagem biliar urgente. Contudo, no atendimento inicial ao paciente, os critérios de Tóquio de 2007 só permitem determinar a presença da colangite de grau severo, sendo necessária a resposta ao tratamento inicial por antibióticos para individualizar o grau leve do moderado.[14] Diante da insuficiência na avaliação inicial da severidade, a qual é requisito para a escolha da drenagem biliar precoce, os critérios de Tóquio de 2007 tornaram-se "impraticáveis" para o uso clínico.[10] As pesquisas posteriores buscaram encontrar preditores que indicassem a necessidade de uma descompressão biliar precoce/urgente. Foram encontrados quatro fatores da admissão hospitalar, os quais eram preditores da subsequente falha do tratamento inicial, além da necessidade de drenagem biliar de emergência: albumina sérica menor que 3g/dL, nível de nitrogênio uréico sanguíneo >20mg/dL, contagem de plaqueta <120.000/uL e presença de síndrome da resposta inflamatória sistêmica.[12,15]

A atualização dos critérios de Tóquio de 2013 buscou garantir melhor estratégia diagnóstica para selecionar os pacientes que precisassem de um controle imediato da infecção. Na primeira versão de 2013, a presença de dor abdominal e o histórico de doença do ducto biliar permaneciam como critérios para o diagnóstico da condição. Contudo, esses dois sinais são comuns à colecistite aguda e, até mesmo, à hepatite aguda. Dessa maneira, 38,8% dos pacientes que preenchiam os critérios de diagnóstico de colangite aguda não apresentavam essa condição. Apesar da alta sensibilidade (95,1%), a especificidade era baixa (66,3%). Na versão atualizada de 2013, dor abdominal e histórico de doença do ducto biliar foram retirados, aumentando a especificidade e reduzindo os falsos-positivos.[9]

Para o diagnóstico definitivo de colangite aguda nos critérios de Tóquio de 2013, é necessário atender a pelo menos um critério de cada grupo: inflamação sistêmica, colestase e exame de imagem. Não há achados diretos em exames de imagem que evidenciem a colangite aguda; na prática clínica, são observações indiretas, como presença de tumor, cálculos, ou próteses que induzam à dilatação do ducto biliar, visualizados a partir de ultrasonografia de abdome, tomografia computadorizada do abdome e colangiorressonância. A tomografia computadorizada do abdome com contraste é sugerida como o exame de imagem mais efetivo para diagnóstico da etiologia e de complicações dessa condição.[10]

No primeiro estudo a comparar os critérios de Tóquio de 2007 e de 2013, não foi visualizada diferença da sensibilidade diagnóstica entre os dois tratados. Contudo, os critérios de 2013 mostraram-se com maior valor prático, visto que a decisão de tratamento é realizada no momento da admissão hospitalar, não necessitando esperar resposta ao tratamento inicial, como nos critérios de 2007.[2] Em um segundo estudo, concluiu-se que a diretriz de 2013 apresenta diagnóstico mais confiável do que a de 2007. Porém, foi identificada uma falha diagnóstica em pacientes com gravidade leve, em especial os com fraca resposta inflamatória; de 609 pacientes, os quais não apresentaram diagnóstico inicial de colangite, 83,9% foram devidos à ausência de uma resposta inflamatória. Isso mostra uma limitação do diagnóstico baseado apenas em sinais clínicos e rotina de exame de sangue.[16]

Na atualização dos critérios de Tóquio de 2018, mantiveram-se os parâmetros diagnósticos de 2013, por sua sensibilidade diagnóstica maior que 90% e sua possibilidade de utilizar ferramentas acessíveis, como sinais clínicos e exames laboratoriais e de imagem. Os critérios de 2018 ressaltam as limitações dos critérios de 2013, principalmente aquelas atribuídas a casos leves, quando não há aumento da temperatura corporal maior que 38ºC ou quando não há resposta inflamatória visualizada nos exames laboratoriais. Ademais, sugere a utilização da procalcitonina como marcador de severidade da colangite.[17] Estudos recentes procuram identificar biomarcadores que reconheçam precocemente a necessidade de drenagem biliar urgente. Foi verificado em um trabalho retrospectivo que, nos vários casos que pacientes em graus I ou II evoluíram para sepse ou choque séptico antes da drenagem biliar eletiva, a procalcitonina foi o único marcador inflamatório a se alterar significativamente. Possivelmente, quando a bile infectada atinge o refluxo biliovenoso, a resposta inflamatória gerada pode mobilizar a produção de calcitonina, marcador de sepse.[18] Em um outro estudo, constatou-se redução da interleucina 7 (IL-7) em pacientes em grau severo comparados àqueles ao moderado, e moderado comparado ao leve. Apesar do mecanismo não ser bem compreendido, sugere-se que a resposta inflamatória crie uma ação imunossupressora no organismo.[19]

Os critérios de Tóquio de 2018 ressaltam que essa diretriz foi criada a partir da discussão de especialistas da área, sendo necessários estudos de validação científica do que foi sugerido.[17]

Drenagem biliar

A possibilidade de drenagem biliar foi de fundamental importância para redução da taxa de mortalidade na colangite aguda, nos casos em que o manejo conservador não era suficiente. Os critérios de Tóquio de 2007 buscaram apresentar os principais métodos de drenagem biliar e o momento adequado para realizá-lo.[20] Sugeriu-se, em primeira opção, a drenagem endoscópica transpapilar, pelo método nasobiliar ou tubo stent, por ser menos invasivo e apresentar melhor prognóstico ao paciente. Em segunda opção, indicou-se a drenagem percutânea trans-hepática, devido às possíveis complicações, como hemorragia intraperitoneal, peritonite biliar e necessidade de maior tempo de recuperação no hospital. Em último caso, indica-se a drenagem aberta, sendo ela sugerida nos casos em que as primeiras opções forem contraindicadas, como obstrução duodenal e anatomia alterada devido a cirurgias com anastomose de Y de Roux,[21] e nas neoplasias obstrutivas não ressecáveis, como tumor de cabeça de pâncreas, desde que não seja uma colangite em grau severo. Independentemente da técnica, é necessária a presença de endoscopistas experientes; procedimentos longos e com insucesso são responsáveis por graves complicações.[22]

A atualização dos critérios de 2013 reafirma as indicações de 2007, acrescentando inovações sobre técnicas endoscópicas.[22] A diretriz de 2013 indica que, no paciente grau I, se possível, deve ser considerado o tratamento da etiologia juntamente da drenagem biliar, e, nos pacientes graus II e III, o tratamento da etiologia deve ser realizado posteriormente à estabilização do paciente.[23] Em um estudo realizado com múltiplos centros, verificou-se que, em casos de litíase biliar, o tratamento da etiologia era realizado no mesmo momento que a drenagem biliar em 18% para pacientes severos, 55% para pacientes moderados e 91% para casos leves. Apesar do que é sugerido da diretriz, o estudo propõe que outros manejos não devem ser excluídos, desde que estejam pautados na condição do paciente e na experiência do endoscopista.[24] A atualização de 2018 indica que, em caso de colangite aguda acompanhada de coledocolitíase, a retirada do cálculo pode ser realizada em uma única sessão, juntamente da drenagem, nos episódios de severidade leve ou moderada, exceto em pacientes com coagulopatia. Em caso de um cálculo grande ou na presença de inúmeros deles, indica-se mais de uma sessão.[25]

As pesquisas atuais sobre drenagem biliar buscam identificar o momento mais apropriado para realizar esse procedimento. As diretrizes de Tóquio de 2013 sugerem drenagem biliar urgente, em 24 horas, e, eletiva ou urgente, para casos moderados.[23] Tan et al.[26] apontaram que drenagem biliar em 24 horas está relacionada a menor mortalidade em 30 dias; 8% do grupo de pacientes com drenagem em 24 horas faleceu dentre 30 dias, e, no grupo com drenagem em mais de 24 horas, 19% faleceram. A problemática é que nem todo centro apresenta a possibilidade de endoscopistas treinados para que essa drenagem urgente seja possível.[26] Outro estudo realizado nas faixas etárias de 75 a 80 anos e maior que 81 apresentou que drenagem biliar urgente mostrou-se ser favorável a menor tempo de internação, independentemente da faixa etária ou da classificação de severidade dos pacientes.[27] Hou et al.[28] apontaram que o atraso de 48 horas ou mais na realização da drenagem biliar significa maior tempo de permanência hospitalar do paciente; e 72 horas ou mais significam maior uso de vasopressores ou aumento da mortalidade.

Pesquisa realizada com pacientes com colangite aguda em estado não severo concluiu que o tempo da drenagem biliar endoscópica, urgente ou eletiva, não interferiu na taxa de mortalidade, na admissão na unidade

de terapia intensiva e em complicações do procedimento. Ao mesmo tempo em que a drenagem de urgência pode impedir a evolução da colangite aguda para sepse, sua realização às pressas, sem a presença de profissional capacitado ou sem estabilização adequada da condição do paciente, pode implicar em complicações e em agravamento de uma condição até então não severa.[29]

Antibioterapia

As diretrizes de Tóquio de 2007 propõem a administração empírica de antibióticos assim que o diagnóstico de colangite aguda for sugerido ou confirmado; de 5 a 7 dias em pacientes com colangite aguda severa ou moderada, e 2 a 3 dias para leve.[30] Diante do crescimento da resistência bacteriana e do aumento dos riscos de reações adversas pelo uso de antibióticos, estudos posteriores preocuparam-se em propor o tempo ideal de uso dessa terapia. Realizou-se um estudo retrospectivo em paciente em risco moderado e severo com colangite aguda e observou-se que, em 78% dos pacientes, seria possível finalizar o tratamento com antibiótico no quarto dia.[31] Em estudo que analisou o impacto de escolha empírica de antibióticos, concluiu-se que escolha inicial inadequada está relacionada com mortalidade do paciente em 30 dias.[32] Os critérios de 2013 sugerem 4 a 7 dias de tratamento e pelo menos 2 semanas quando houver a presença de bactéria *Gram* positiva.[33] Nos critérios de 2018, é fortemente discutida a necessidade de se atentar ao perfil do paciente – histórico de pré-hospitalização, função renal e hepática, epidemiologia local.[34] Sahu et al.[35] averiguaram a mudança do perfil microbiano e do padrão de sensibilidade de antibióticos na colangite e verificaram que bacilos *Gram*-negativos apresentam grande resistência à ampicilina, ao ciprofloxacino e à terceira geração de cefalosporina. Os autores destacaram a importância de estudos sobre a mudança de sensibilidade bacteriana, essencial para guiar a terapia empírica de antibiótico.

CONCLUSÃO

Apesar das três edições dos critérios de Tóquio serem um grande ganho em termo diagnóstico e manejo da colangite aguda, as próprias diretrizes reconhecem a escassez de validação científica de sua utilização na prática clínica. É bem estabelecido que a abrangência da drenagem biliar, juntamente da melhor escolha de antibióticos e de um diagnóstico precoce, foi de extrema importância para redução da mortalidade da colangite aguda. Atualmente, o dilema da literatura sobre essa condição é identificar precocemente marcadores que sugiram possível evolução para sepse, resistência bacteriana e o momento ideal para realizar a drenagem biliar.

REFERÊNCIAS

1. Lan Cheong Wah D, Christophi C, Muralidharan V. Acute cholangitis: current concepts. ANZ J Surg. 2017;87(7-8):554-9. doi: https://doi.org/10.1111/ans.13981.
2. Sun G, Han L, Yang Y, Linghu E, Li W, Cai F, et al. Comparison of two editions of Tokyo guidelines for the management of acute cholangitis. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2014;21(2):113-9. doi: https://doi.org/10.1002/jhbp.9
3. Sulzer JK, Ocuin LM. Cholangitis: causes, diagnosis, and management. Surg Clin North Am. 2019;99(2):175-84. doi: https://doi.org/10.1016/j.suc.2018.11.002
4. Boey JH, Way LW. Acute cholangitis. Ann Surg. 1980;191(3):264-70. doi: https://doi.org/10.1097/00000658-198003000-00002
5. Rumsey S, Winders J, MacCormick AD. Diagnostic accuracy of Charcot's triad: a systematic review. ANZ J Surg. 2017;87(4):232-8. doi: https://doi.org/10.1111/ans.13907
6. Reynolds BM, Dargan EL. Acute obstructive cholangitis; a distinct clinical syndrome. Ann Surg. 1959;150(2):299-303. doi: https://doi.org/10.1097/00000658-195908000-00013
7. Sekimoto M, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Yoshida M, Mayumi T, et al. Need for criteria for the diagnosis and severity assessment of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2007;14(1):11-4. doi: https://doi.org/10.1007/s00534-006-1151-z
8. Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Pitt HA, Gomi H, Yoshida M, et al.; Tokyo Guidelines Revision Committee. TG13: Updated Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2013;20(1):1-7. doi: https://doi.org/10.1007/s00534-012-0566-y
9. Kiriyama S, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Pitt HA, et al.; Tokyo Guidelines Revision Committee. New diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis in revised Tokyo Guidelines. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2012 19(5):548-56. doi: https://doi.org/10.1007/s00534-012-0537-3
10. Kiriyama S, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Pitt HA, et al.; Tokyo Guidelines Revision Committee. TG13 guidelines for diagnosis and severity grading of acute cholangitis (with videos). J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2013 Jan;20(1):24-34. doi: https://doi.org/10.1007/s00534-012-0561-3
11. Yokoe M, Takada T, Mayumi T, Yoshida M, Hasegawa H, Norimizu S, et al. Accuracy of the Tokyo Guidelines for the diagnosis of acute cholangitis and cholecystitis taking into consideration the clinical practice pattern in Japan. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2011;18(2):250-7. doi: https://doi.org/10.1007/s00534-010-0338-5
12. Tsuyuguchi T, Sugiyama H, Sakai Y, Nishikawa T, Yokosuka O, Mayumi T, et al. Prognostic factors of acute cholangitis in cases managed using the Tokyo Guidelines. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2012; 19(5):557-65. doi: https://doi.org/10.1007/s00534-012-0538-2
13. Mayumi T, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Yoshida M, Sekimoto M, et al. Results of the Tokyo Consensus Meeting Tokyo Guidelines. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2007;14(1):114-21. doi: https://doi.org/10.1007/s00534-006-1163-8
14. Wada K, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Miura F, Yoshida M, et al. Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis: Tokyo Guidelines. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2007;14(1):52-8. doi: https://doi.org/10.1007/s00534-006-1156-7
15. Nishino T, Onizawa S, Hamano M, Shirato I, Shirato M, Hamano T, et al. Proposed new simple scoring system to identify indications for urgent ERCP in acute cholangitis based on the Tokyo Guidelines. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2012;19(6):698-706. doi: https://doi.org/10.1007/s00534-011-0488-0

16. Kiriyama S, Takada T, Hwang TL, Akazawa K, Miura F, Gomi H, et al. Clinical application and verification of the TG13 diagnostic and severity grading criteria for acute cholangitis: an international multicenter observational study. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2017;24(6):329-37. doi: https://doi.org/10.1002/jhbp.458
17. Kiriyama S, Kozaka K, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gabata T, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos). J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2018;25(1):17-30. doi: https://doi.org/10.1002/jhbp.512
18. Shinya S, Sasaki T, Yamashita Y, Kato D, Yamashita K, Nakashima R, et al. Procalcitonin as a useful biomarker for determining the need to perform emergency biliary drainage in cases of acute cholangitis. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2014;21(10):777-85. doi: https://doi.org/10.1002/jhbp.132
19. Suwa Y, Matsuyama R, Goto K, Kadokura T, Sato M, Mori R, et al. IL-7 and procalcitonin are useful biomarkers in the comprehensive evaluation of the severity of acute cholangitis. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2017;24(2):81-8. doi: https://doi.org/10.1002/jhbp.420
20. Nagino M, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Yamashita Y, Tsuyuguchi T, et al. Methods and timing of biliary drainage for acute cholangitis: Tokyo Guidelines. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2007;14(1):68-77. doi: https://doi.org/10.1007/s00534-006-1158-5
21. Tsuyuguchi T, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Wada K, Nagino M, et al. Techniques of biliary drainage for acute cholangitis: Tokyo Guidelines. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2007;14(1):35-45. doi: https://doi.org/10.1007/s00534-006-1154-9
22. Itoi T, Tsuyuguchi T, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Kim MH, et al.; Tokyo Guideline Revision Committee. TG13 indications and techniques for biliary drainage in acute cholangitis (with videos). J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2013 Jan;20(1):71-80. doi: https://doi.org/10.1007/s00534-012-0569-8
23. Miura F, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Pitt HA, Gouma DJ, et al.; Tokyo Guidelines Revision Comittee. TG13 flowchart for the management of acute cholangitis and cholecystitis. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2013;20(1):47-54. doi: https://doi.org/10.1007/s00534-012-0563-1
24. Isayama H, Yasuda I, Tan D. Current strategies for endoscopic management of acute cholangitis. Dig Endosc. 2017;29 Suppl 2:70-77. doi: https://doi.org/10.1111/den.12805
25. Yokoe M, Hata J, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Wakabayashi G, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2018;25(1):41-54. doi: https://doi.org/10.1002/jhbp.515
26. Tan M, Schaffalitzky de Muckadell OB, Laursen SB. Association between early ERCP and mortality in patients with acute cholangitis. Gastrointest Endosc. 2018;87(1):185-92. doi: https://doi.org/10.1016/j.gie.2017.04.009
27. Park CS, Jeong HS, Kim KB, Han JH, Chae HB, Youn SJ, et al. Urgent ERCP for acute cholangitis reduces mortality and hospital stay in elderly and very elderly patients. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2016;15(6):619-25. doi: https://doi.org/10.1016/s1499-3872(16)60130-3
28. Hou LA, Laine L, Motamedi N, Sahakian A, Lane C, Buxbaum J. Optimal Timing of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in acute cholangitis. J Clin Gastroenterol. 2017;51(6):534-8. doi: https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000763
29. Hakuta R, Hamada T, Nakai Y, Kogure H, Uchino R, Takahara N, et al. No association of timing of endoscopic biliary drainage with clinical outcomes in patients with non-severe acute cholangitis. Dig Dis Sci. 2018;63(7):1937-1945. doi: https://doi.org/10.1007/s10620-018-5058-8
30. Tanaka A, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Yoshida M, Miura F, et al. Antimicrobial therapy for acute cholangitis: Tokyo Guidelines. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2007;14(1):59-67. doi: https://doi.org/10.1007/s00534-006-1157-6
31. Kogure H, Tsujino T, Yamamoto K, Mizuno S, Yashima Y, Yagioka H, et al. Fever-based antibiotic therapy for acute cholangitis following successful endoscopic biliary drainage. J Gastroenterol. 2011;46(12):1411-7. doi: https://doi.org/10.1007/s00535-011-0451-5
32. Tagashira Y, Sakamoto N, Isogai T, Hikone M, Kosaka A, Chino R, et al. Impact of inadequate initial antimicrobial therapy on mortality in patients with bacteraemic cholangitis: a retrospective cohort study. Clin Microbiol Infect. 2017;23(10):740-7. doi: https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.02.027
33. Gomi H, Solomkin JS, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Yoshida M, et al.; Tokyo Guideline Revision Committee. TG13 antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2013;20(1):60-70. doi: https://doi.org/10.1007/s00534-012-0572-0. Erratum in: J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2013;20(4):457-8.
34. Gomi H, Solomkin JS, Schlossberg D, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, et al. Tokyo Guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2018;25(1):3-16. doi: https://doi.org/10.1002/jhbp.518
35. Sahu MK, Chacko A, Dutta AK, Prakash JA. Microbial profile and antibiotic sensitivity pattern in acute bacterial cholangitis. Indian J Gastroenterol. 2011;30(5):204-8. doi: https://doi.org/10.1007/s12664-011-0135-3

Polypharmacy and cognition disorders in aged

Polifarmácia e transtornos cognitivos em idosos

Vitorino Modesto dos Santos[1], Laura Campos Modesto[2]

Dear Editor,

We read with especial interest the recent article by Maragno et al. about the adverse effects of the concomitant use of multiple drugs by elderly people.[1] The study included 141 patients from the age groups between 60 to 69 years (36.9%) and 70 to 79 years (34.0%), and 74.5% of the individuals were females. Scores of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and Brazilian OARS Multidimensional Functional Assessment Questionnaire (BOMFAQ) quantified their functional and cognitive capacity. The majority of patients (124) had arterial hypertension (94), dyslipidemia (51), and diabetes mellitus (40). The average number of drugs per patient was 4.4; and the more often used drugs were omeprazole, simvastatin, acetylsalicylic acid, hydrochlorothiazide, enalapril, losartan, and metformin. Polypharmacy (more than four drugs) occurred in 61 patients, 80 used one to four drugs, and 47 used five to nine drugs. There were 15 patients with inappropriate prescription of the following medications: zolpidem, amitriptyline, diazepam, and clonazepam. Scores of MoCA and BOMFAQ quantified their functional and cognitive capacity.[1] There was a significant relationship between BOMFAQ and MoCA scores about the use of inappropriate medications and the number of prescribed medications. As the study occurred in a geriatric service few prescriptions were inadequate. The authors emphasize the use of polypharmacy and, in particular, inadequate prescriptions impairing the cognitive and functional conditions of the elderly.[1] The results of the study make clear the role of specialized geriatric knowledge to better evaluate and manage elderly patients without causing additional harm.

In this setting some other comments seem useful on a practical example of the focused issue, previously described in an 82-year old Brazilian female.[2] She was misdiagnosed with Parkinson disease instead of essential tremor, and had a prescription of anticholinergic drug, which caused acute cognitive deficit and repeated fall episodes, causing her admission to have geriatric home care. Laboratory determinations and tomographic images of the head were normal. Her loss of autonomy was considered as Alzheimer disease, before the geriatric specialist discontinued that drug, and the cognition was very rapidly improved. Besides, the control of essential tremor occurred after the use of propranolol.[2] The authors emphasized the relationship of anticholinergic drugs with cognitive deficits and loss of equilibrium in elderly people, as well as the reduction of cholinergic activity in central nervous system of patients with Alzheimer disease. Clinicians must consider the causes of reversible dementia, mainly iatrogenic. Ruling out this condition will allow secure better quality of life with autonomy.[2]

The herein commented articles aim to enhance the awareness of primary health care workers about current polypharmacy and inappropriate treatments, which have a tendency to increase with the growing of

[1] Hospital das Forças Armadas, Brasília, DF, Brazil. [2] Centro Universitário de Brasília, Brasília, DF, Brazil.
Submission date: 2/20/2020. **Acceptance date:** 3/5/2020.
Financial support: none.
Conflicts of interest: none.
Corresponding author: Vitorino Modesto dos Santos. SMPW Quadra 14, conjunto 2, lote 7, casa A. Zip code: 71741-402 – Brasília, DF, Brazil – Phone: 55 (61) 3380-2666
E-mail: vitorinomodesto@gmail.com

the oldest age groups. Accordingly with the tendency of higher rates of centenarian people in next decades, one must capacitate medical students in the major geriatric disorders. Because of the elevated frequency of comorbidities in the elderly population, more complex conditions should be ever managed by specialists in geriatrics.

REFERENCES

1. Maragno LB, Matta AL. Nascimento DS, Xavier AJ. Polifarmácia e cognição em pacientes com idade avançada. Rev Soc Bras Clin Med. 2019 [citado 2022 Mai 24];17(4):180-2. Disponível em: https://www.sbcm.org.br/ojs3/index.php/rsbcm/article/view/714
2. Rigo JC, Rigo JF, Faria BC, Santos VM. Demência reversível e quedas associadas ao biperideno. Rev Psiq Clín. 2006;33(1):24-7. doi: https://doi.org/10.1590/S0101-60832006000100004