

CADERNOS BRASILEIROS DE MEDICINA

ABR A JUN - 2015 - VOL. XXVIII - Nº 2

Editorial

Envelhecimento Populacional

Mario Barreto Corrêa Lima 06

Toxoplasmose Ocular: das Manifestações ao Tratamento

Ocular toxoplasmosis: Manifestations and Treatment

Celso Alves Neto, Igor Moreira Torturella, Giovanni Nicola Umberto Italiano Colombini 08

Peste Negra, Gonorreia e Tuberculose - Relatos na Literatura

Black Death, gonorrhoea and tuberculosis - Reports in the Literature

Mario Barreto Corrêa Lima, Lenita de Melo Lima, Lucas Pereira Jorge de Medeiros, Luiz Eduardo Pires 13

Doença de Madelung: Relato de Caso e Revisão da Literatura

Madelung's Disease: Case Report and Literature Review

Rosemar Stefenon, Natalia Bassani Schuch, Vanessa Vinderfeltes Padilha, Bruna Geblen 21

Pioderma Gangrenoso: Relato de Caso e Revisão da Literatura

Gangrenous Pyoderma: A Case Report and Literature Review

Thaís Robde Pavan, Vanessa Vinderfeltes Padilha, Natalia Bassani Schuch 25

O Uso da Laparoscopia Diminui a Taxa de Infecção de Sítio Cirúrgico em Colecistectomias?

The Use of Laparoscopy Decreases the Wound Infection Rate in Cholecystectomy?

Gilfred Canuto Pereira, Pedro Éder Portari Filho, Thiago Barcellos Annunziata, Henrique Donizetti Bianchi Florindo, Henrique Simões de Almeida, Carlos Roberto Gondim 29

Endocardite Infecciosa em Válvula Nativa: Relato de Caso

Infective Endocarditis in Native Valve: A Case Report

Hermes Luis Onate Rosado, Oscar Fernando Narvaez Gómez, Max Kopti Fakoury, Wilfrido José Padilla Arenilla, Guillermo Alberto Siado Camargo, Isis Divianis Gonzalez Polanco, Emil Gonzalez Montiel, Frank Quiroz Charris, Luísa Nogueira 37

Sobrecarga de Ferro Pós-Transfusional: Revisão Bibliográfica

Iron Overload Post Transfusion: Literature Review

Juliana Nesi Cardoso Migliano Porto, Andréa Ribeiro Soares 43

Comparação entre Ureterolitotomia Laparoscópica Transperitoneal e Ureterolitotripsia Endoscópica para Tratamento de Grandes Cálculos Ureterais Proximais: Estudo Prospectivo de 20 Casos

Transperitoneal Laparoscopic Ureterolithotomy and Endoscopic Ureterolithotripsy for the treatment of large upper ureteral stones: a prospective analysis of 20 cases

João Paulo de Bessa Teixeira, Marco Antônio Quesada Fortes, José Fernando Callijão de Araújo, Maurício Rubinstein .. 63

Avaliação do Conhecimento dos Alunos de Graduação em Medicina da Escola de Medicina e Cirurgia (EMC) da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO) Acerca da Ausculta Cardíaca e de sua Significância Clínica

Evaluations of knowledge of students graduate in medicine from EMC-UNIRIO about cardiac auscultation and its clinical significance

Roger Mendes de Abreu, Maria do Carmo Valente de Crasto 70



EDITOR

Mário Barreto Corrêa Lima

EDITORES ADJUNTOS

Aureo do Carmo Filho

Fernando Raphael de Almeida Ferry

Lucas Pereira Jorge de Medeiros

Max Kopti Fakoury

CONSELHO EDITORIAL

Antônio Carlos Ribeiro Garrido Iglesias (Cirurgia Geral)

Azor José de Lima (Pediatria)

Carlos Alberto Basílio de Oliveira (Anatomia Patológica)

Carlos Eduardo Brandão Mello (Gastroenterologia)

Luiz Eduardo da Motta Ferreira (Clínica Médica)

Maria Cecília da Fonseca Salgado (Reumatologia)

Maria Lúcia Elias Pires (Endocrinologia)

Marília de Abreu Silva (Infectologia)

Omar da Rosa Santos (Nefrologia)

Omar Lupi da Rosa Santos (Dermatologia)

Paulo Couto (Ortopedia)

Pietro Novellino (Cirurgia Geral)

Terezinha de Jesus Agra Belmonte (Endocrinologia Infantil)

ASSISTÊNCIA ADMINISTRATIVA

Pedro Antonio André da Costa

PROJETO GRÁFICO E DIAGRAMAÇÃO

Luiz Eduardo da Cruz Veiga

Apoio:



INSTRUÇÕES AOS AUTORES

Os Cadernos Brasileiros de Medicina (ISS 0103-4839/ISSN 1677-7840), uma publicação oficial da Sociedade de Incentivo à Pesquisa e ao Ensino (SIPE), é, originalmente, produto do interesse científico na comunidade acadêmica do grupo docente e discente do Serviço do Professor Mário Barreto Corrêa Lima e dos demais serviços da Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO). A abertura da revista para os grupos de pesquisa de outros centros de reconhecimento é uma realidade a qual esta publicação vem atendendo nos últimos anos e que só vem a contribuir para o desenvolvimento da divulgação do saber médico.

A finalidade da revista é a publicação de trabalhos originais das diversas áreas da ciência e arte médicas. O conselho editorial, com plenos poderes de avaliação e julgamento, reconhecendo originalidade, relevância, metodologia e pertinência, arbitrará a decisão de aceitação dos artigos. O conteúdo do material publicado deve ser inédito no que se refere à publicação anterior em outro periódico, sendo, ainda de responsabilidade exclusiva dos autores os dados, afirmações e opiniões emitidas. As publicações dos Cadernos Brasileiros de Medicina versarão estruturadas a partir dos seguintes modelos:

Editorial: comentário em crítica produzido por editores da revista ou por escritor de reconhecida experiência no assunto em questão.

Artigos originais: artigos que apresentam ineditismo de resultado de pesquisa e sejam completos no que consta à reprodutibilidade por outros pesquisadores que se interessem pelo método descrito no artigo. Deverá observar, salvo desnecessário à regra, a estrutura formalizada de: introdução, método, resultados, discussão e conclusões.

Artigos de revisão: revisão da literatura científica disponível sobre determinado tema, respeitando, se pertinente, a estrutura formal anteriormente citada.

Artigos de atualização: contemplam atualização - menos abrangente que o anterior - de evidências científicas definitivas para o bom exercício da ciência médica.

Breves comunicações: artigos sobre assuntos de importância premente para saúde pública ou que não se enquadre no rigor de artigos originais.

Relatos de casos: estudo descritivo de casos pe-

culiares, em série ou isolados, que mereçam, pela representatividade científica e/ou riqueza de comentário, o interesse da comunidade profissional. **Cartas:** Opiniões e comentários sobre publicação da revista ou sobre temas de notório interesse da comunidade científica.

Resenhas: crítica em revisão de conteúdos publicados em livros, a fim de nortear o leitor da revista às características de tais publicações.

Formatação do escrito:

- envio de arquivo word, digitado em espaço duplo, com margens de 2,5 cm e com formato e tamanho de letra Arial, tipo 12.

- todas as páginas devem ser numeradas

- a primeira página deve conter: o título do trabalho - estreito e explicativo / nome completo dos autores com afiliação institucional / nome do departamento e instituição a qual o trabalho deve ser vinculado / nome, endereço, fax, endereço eletrônico (e-mail) do autor responsável e a quem deve ser encaminhada correspondência caso necessário.

- a segunda página deve constar de: resumo em português - onde se sugere a estrutura formalizada em apresentação de artigos originais -, e as palavras-chave - três descritores que indiquem a natureza do tema em questão (sugestão em Descritores em Ciências da Saúde - DECS: <http://decs.bvs.br>)

- a terceira página constará de título e resumo em inglês (abstract) nos moldes do anterior associado às palavras-chave traduzidas em inglês (key words).

- a quarta página iniciará o corpo do texto:

- * A formatação do texto deve respeitar o modelo ao qual se propõe (artigo original, carta, editorial, etc...).

- * Abreviação de termos deverá ser precedida por escrito anterior em que se inclua o texto completo sucedido pela abreviação referente entre parênteses.

- * Os nomes dos medicamentos devem respeitar a nomenclatura farmacológica.

- * Tabelas devem ser enviadas em folha separada, numeradas com algarismos arábicos, na seqüência em que aparecem no texto, com legenda pertinente e auto-explicativa que deve se dispor na parte superior da tabela. Rodapés com informações relevantes sucintas são permitidos.

- * Figuras e gráficos devem ser enviados em folha separada, na seqüência em que aparecem no texto,

numerados com algarismos arábicos, com legenda pertinente e auto-explicativa que deve se dispor na parte superior da tabela. Rodapés com informações relevantes sucintas são permitidos.

* Tabelas, figuras e gráficos devem ser enviados em formato que permita a reprodução, e se necessário, devem ser mandadas individualmente. Observamos que deve ser sugerido com clareza pelos autores o local exato em que a inserção do anexo está indicada no texto.

* Referências bibliográficas devem ser numeradas consecutivamente em algarismos arábicos. Estas referências vão dizer sobre citações de autores - sobrescritas e numeradas sequencialmente (ex: "são as hepatites"¹) - que serão colocadas durante o corpo do texto, não cabendo, durante o texto, qualquer informação além sobre a referência. A apresentação das referências deve ser baseada no formato do grupo de Vancouver (<http://www.icmje.or>) e os títulos dos periódicos deverão ser formatados de acordo com a National Library of Medicine da List of Journal Indexed Medicus. (<http://nlmpubs.nlm.nih.gov/online/journals/ljiweb.pdf>) ou escritos por inteiro sem abreviação.

Exemplos do estilo de referências bibliográficas:

Artigos:

1. Vianna RR. A prevalência da demência de Alzheimer numa população de um bairro de idosos. *Arq Bras Psiquiatr.* 1997;18(3):111-5.
2. Teixeira A, Jonas J, Lira M, Oliveira G. A encefalopatia hepática e o vírus da hepatite c. *Arch Eng Hepat.* 2003;25(6):45-7.

3. Cardoso V, Jorge T, Motta F, Pereira C. Endocardite infecciosa e cirurgia de troca valvar. *Jour Int Cardiol.* 2001;77980:34.

Livros:

1. Rodrigues RH, Pereira J, Ferreira RL. *A semiologia médica.* 3ª ed. Rio de Janeiro: Medica-rio editores; 2000.

Capítulo livro:

2. Lant FC, Cerejo PM, Castelo RB, Lage LL. Quedas em idosos. In: Barboza BZ, Azevedo VM, Salomão RC, editores. *O idoso frágil.* 1ª ed. São Paulo: Chateau e machara editora; 1992. p. 234-40.

- Agradecimentos são permitidos ao final do artigo.

Os trabalhos devem ser enviados por correio eletrônico ou por correio tradicional (via impressa com cópia em disquete ou CD-ROM).

Prof. Mário Barreto Corrêa Lima - Editor Chefe

Rua Figueiredo Magalhães, 286/309 -
Copacabana. Rio de Janeiro - RJ
CEP: 22031-010
E-mail: cadbrasmed@gmail.com

Endereço eletrônico: www.cadbrasmed.com.br

CBM. Cadernos Brasileiros de Medicina (on line)
ISSN: 1677-7840
ISS: 0103-4839

Editorial

Mario Barreto Corrêa Lima¹

Envelhecimento Populacional

Um dos fenômenos mais importantes com relação a evolução da humanidade diz respeito ao aumento da expectativa de vida, que apesar das amplas variações individuais, e em menor escala das geográficas, era bastante acanhada até o século passado. Tal modificou-se, sobretudo, nos meados do século citado, quando passou a crescer acentuadamente, de forma marcante nos países desenvolvidos. O que ocorreu em diversos países, como o Japão, onde ela atinge hoje 82,4 anos, ultrapassando também os 80 anos em outros, casos da Islândia, Suíça, França, Estados Unidos, Itália, Austrália, Suécia e Canadá. No Brasil ela atinge 74,9 anos comparada com os valores de 1900:33,7; de 1940:38,5; e de 2000:68,6.

Outro dado digno de nota é a redução da taxa de natalidade ocorrida nos países do primeiro mundo e em alguns emergentes, para níveis bem abaixo daquela necessária para a mera reposição da população, que é da ordem 2,1 filhos por mulher. Em alguns casos a taxa atual é de 1,77, tão somente. Aumento da expectativa de vida de um lado com diminuição da natalidade doutro resultou, como não poderia deixar de ser, em tendência para o envelhecimento populacional.

Segundo a Organização das Nações Unidas havia em 1950 duzentos e cinquenta milhões de indivíduos com mais de 60 anos de idade, que passaram a mais de 606 milhões no ano 2000. Tal fato se repetiu no Brasil, onde o grupo de idosos aumentou 107%, entre 1980 e 2000, enquanto o de menos de 15 anos só cresceu 14%. Na atualidade o maior contingente de idosos vive nos países do terceiro mundo.

Se por um lado o aumento da possibilidade de os indivíduos viverem mais é alvissareiro, doutro cria problemas, particularmente do ponto de vista da saúde, tanto pública quanto privada, com grande elevação dos custos. Aumentam de muito as internações, os atendimentos ambulatoriais, e a necessidade de cuidados especiais.

Os idosos são mais propensos às doenças crônicas e degenerativas, que exigem tratamento permanente. Entre elas avultam as cardiovasculares, como a hipertensão arterial e a

isquemia miocárdica. O mesmo pode dizer-se do diabetes, da síndrome metabólica, da sarcopenia, da osteoartrite, da osteopenia/osteoporose e das enfermidades neurológicas, entre outras.

Muito importante é fazer-se uma avaliação funcional, separando o puro envelhecimento biológico, cronológico, tido como normal, daquele francamente patológico, sendo fundamental o conceito de autonomia do indivíduo, isto é, sua capacidade de cuidar de si mesmo, vestir-se, alimentar-se, divertir-se, tomar adequadamente as medicações que se fazem necessárias, manter uma vida social apropriada, entre outras questões pertinentes. Tem o idoso apoio da família, mora sozinho, tem independência financeira?

Nos países desenvolvidos houve com o tempo grande mudança da estrutura familiar, com tendência às famílias nucleares, que de certa forma excluem os idosos. Aqueles que não necessitam internação hospitalar, mas que não podem ficar sós em casa, dispendo de recursos, recebem a atenção dos cuidadores, ou são cuidados em “*nursing homes*”, em asilos, que precisam ser observados e regulamentados, para que exerçam apropriadamente suas funções. As visitas médicas e os cuidados de enfermagem em casa (*home care*) diminuem a necessidade das internações, sendo prática a ser estimulada.

O aumento da população de indivíduos idosos implica no natural estímulo a que se formem mais especialistas em geriatria e gerontologia, o que já vem sendo sentido no presente e que é uma tendência certa para o futuro, não só entre os médicos, mas entre todos os profissionais do campo da saúde. Mas não só estes devem cuidar dos mais velhos, os médicos generalistas, de família e outros tantos, devem estar aptos, convenientemente treinados para fazê-lo. Em realidade todos que se ocupam do campo da saúde precisam estar atentos e preparados para tal. Neste sentido a própria legislação brasileira tem sido direcionada a incentivar e propiciar estas práticas, embora sem o desejável sucesso, até o momento.

Várias escolas médicas têm cursos de pós-graduação com este propósito e, mais importante, algumas delas procuram treinar os próprios estudantes, com este objetivo, durante sua formação. É o caso, por exemplo, da Faculdade de Medicina da Universidade de Goiás, onde, de forma clarividente, o Professor Celmo Celeno

Porto introduziu um módulo dirigido ao idoso na Disciplina de Semiologia, desde 1999 e que vem sendo ampliado e aprimorado desde então. Trata-se de um exemplo a ser seguido.

O cuidado adequado do idoso é, pois, um objetivo a ser universalmente atingido, merecendo atenção especial particularmente em nosso país.

¹Professor Titular Emérito de Clínica Médica e de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO); Membro Titular (e atual Orador-Oficial) da Academia Nacional de Medicina. Ex-Presidente da Associação Médica Brasileira e Fundador e Editor Chefe dos Cadernos Brasileiros de Medicina.

Toxoplasmose Ocular: das Manifestações ao Tratamento

Celso Alves Neto¹, Igor Moreira Torturella², Giovanni Nicola Umberto Italiano Colombini³

RESUMO

A toxoplasmose ocular, causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*, consiste em um importante diagnóstico diferencial das retinites. Sendo uma doença de baixa patogenicidade, muitas vezes é assintomática durante a infecção primária, logo os sintomas oculares são percebidos apenas durante o processo de reativação da cicatriz ocular. A forma mais comum de toxoplasmose ocular é a recorrente, na qual a retinite se localiza adjacente a uma cicatriz coriorretiniana prévia. Seu diagnóstico é primariamente clínico, sendo o estudo sorológico uma importante ferramenta de auxílio. O tratamento clássico da toxoplasmose ocular é feito com a associação de quatro medicamentos: pirimetamina, sulfadiazina, ácido folínico e prednisona, sendo este último indicado apenas nos casos de intensa reação inflamatória.

Palavras-chave: toxoplasmose ocular, retinite, uveíte.

Ocular toxoplasmosis: Manifestations and Treatment

ABSTRACT

The ocular toxoplasmosis, caused by the protozoan *Toxoplasma gondii*, is an important differential diagnosis of retinitis. As a condition of low pathogenicity, it is often asymptomatic during primary infection, with the ocular symptoms perceived only during the process of reactivation of the ocular scar. The most common form of ocular toxoplasmosis is the recurrence which is located adjacent to retinitis prior chorioretinal scar. The diagnosis is primarily clinical, and serological study is an important support tool. The classic treatment of ocular toxoplasmosis is made with the combination of four drugs: pyrimethamine, sulfadiazine, folic acid and prednisone, this last one being indicated only in cases of severe inflammatory reaction.

Keywords: ocular toxoplasmosis, retinitis, uveitis.

Correspondência

Celso Alves Neto
Rua Professor Gabizo, 201/503 -
Tijuca
20271061 - Rio de Janeiro/RJ
Brasil
E-mail: clneto2005@hotmail.com

¹Discente do Curso de Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), ²Médico, graduado pela Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), ³Coordenador da Disciplina de oftalmologia/Departamento de Cirurgia Geral e Especializada/EMC/HUGG/UNIRIO.

INTRODUÇÃO

A toxoplasmose é uma zoonose causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*¹, pertencente à família Sarcocystidae. De ampla distribuição geográfica, comporta-se como agente de alta infectividade e baixa patogenicidade². Consiste em um parasita intracelular obrigatório, possuindo um ciclo de vida heteroxeno, podendo ter como hospedeiros aves e mamíferos. Entretanto, são os felídeos seus hospedeiros definitivos. Apresenta três fases distintas: taquizoítos, bradizoítos e esporozoítos (oocistos)³. A via oral consiste na principal forma de transmissão, através da ingestão de carne crua ou mal cozida contendo cistos teciduais com bradizoítos ou através da ingestão de oocistos maduros provenientes de fezes de gatos³. Há também a transmissão vertical de taquizoítos, mãe para feto, por via transplacentária⁴. A infecção tem significativa prevalência no Brasil, com 50% de positividade para os anticorpos contra o protozoário nas crianças e 80% nas mulheres em idade fértil⁵. Apesar da apresentação mais comum da toxoplasmose sistêmica pós-natal ser a forma assintomática, os indivíduos sintomáticos podem apresentar neuropatias, alterações reprodutivas, malformações congênitas, alterações neuromusculares, hidrocefalia e manifestações oculares⁶. Dessas últimas, destaca-se a uveíte posterior por *Toxoplasma gondii*, assunto do presente artigo.

A TOXOPLASMOSE OCULAR

A toxoplasmose ocular constitui a causa mais comum de uveíte posterior infecciosa em pacientes não imunodeprimidos; no paciente com HIV/AIDS, é superada pela retinite por citomegalovírus⁷. Pode representar a reativação de uma toxoplasmose congênita ou mesmo uma infecção adquirida. Por ser muitas vezes assintomática, a lesão não é percebida pelo paciente. Um estudo sobre recorrência da toxoplasmose ocular mostrou que 75% dos pacientes em sua primeira consulta já tinham uma cicatriz prévia que havia passado despercebida⁸. Assim, as queixas de sin-

tomas oculares serão apresentadas apenas durante o processo de reativação da cicatriz ocular. As manifestações oculares incluem moscas volantes e embaçamento visual, além de diminuição da acuidade visual nos casos em que há comprometimento macular ou inflamação vítrea intensa. Em pacientes imunocomprometidos, apresentações atípicas são mais frequentes⁹.

A forma mais comum de toxoplasmose ocular é a recorrente, na qual a retinite se localiza adjacente a uma cicatriz coriorretiniana prévia. O parasita se aloja na retina sob a forma de cistos de bradizoítos, os quais, ao se romperem, provocam uma retinite. Desse modo, é importante levar em consideração a toxoplasmose ocular como um diagnóstico diferencial das retinites. Manifestações inflamatórias diversas ocorrem em graus distintos, podendo acometer diferentes partes do olho, causando vitreíte, coroidite, uveíte anterior e/ou vasculites¹⁰.

O comprometimento do humor vítreo é variável, mas virtualmente sempre presente. Um achado comum na toxoplasmose ocular é a presença de precipitados inflamatórios originados do desprendimento do vítreo posterior induzido pela inflamação. A uveíte anterior aparece em aproximadamente 50% dos pacientes, não ocorrendo por um fenômeno de extravasamento, uma vez que, mesmo em pacientes com pouca inflamação vítrea, pode haver intenso acometimento da câmara anterior¹¹.

As vasculites podem afetar tanto as artérias como as veias. Pode afetar não só os vasos adjacentes sob tensão ativa, mas também toda circulação da retina, simulando o quadro de "*frosted branch angiitis*", que é uma panuveíte aguda com vasculite severa que afeta toda a retina. As veias são mais envolvidas do que as artérias, sendo também chamada de periflebite difusa aguda de retina¹¹.

Como dito anteriormente, a coriorretinite em pacientes com HIV/AIDS pode se apresentar de forma atípica, como áreas confluentes de necrose ou lesões ativas bilaterais⁹.

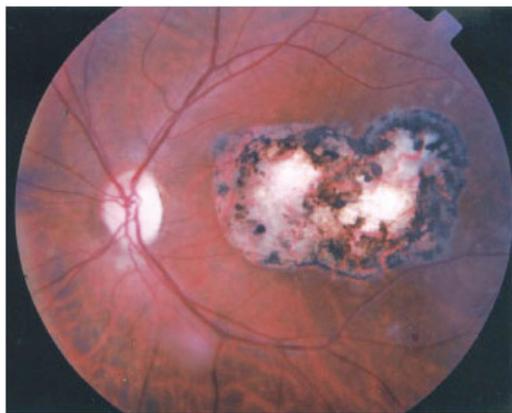


Figura 1. Focos de retinocoroidite cicatrizados apresentando limites bem marcados com halo de hiperpigmentação e área de atrofia coriorretiniana central¹²

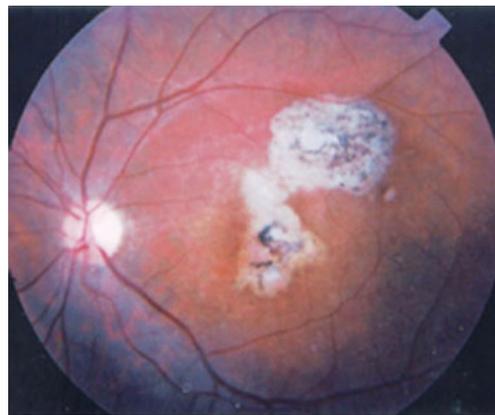


Figura 2. Focos de retinocoroidite cicatrizados apresentando lesões com halo hipopigmentado e área central hiperpigmentada¹²

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da toxoplasmose ocular é basicamente clínico, sendo, contudo, apoiado por exames laboratoriais. Dentre eles destacam-se os imunológicos e os parasitológicos. O método imunológico é constituído pela pesquisa de anticorpos, que podem marcar a fase aguda (Imunoglobulina M - IgM) e crônica da doença (Imunoglobulina G - IgG). Os testes mais utilizados são o Imunoensaio-Enzimático (ELISA) e a Imunofluorescência Indireta (IFI), havendo ainda a Reação em Cadeia de Polimerase (PCR), o Teste de Sabin-Feldman e o Western blot. O diagnóstico parasitológico se dá pelo encontro, na fase aguda, de taquizoítos em amostras do material analisado¹³.

Durante a primeira semana da infecção, é possível encontrar tanto IgM quanto IgG na análise imunológica. O IgM, por ser um marcador de fase aguda, tem a diminuição gradativa dos seus títulos até que ocorra seu desaparecimento, mas podem permanecer por mais de um ano. Já o IgG, apesar de também aparecer na primeira semana e ter sua titulação máxima na 8ª semana, com posterior queda, mantém-se, ainda que em menor quantidade, presente. Caracteriza-se, assim, como marcador de cronicidade, sendo por isso encontrado pelo resto da vida em um paciente que teve contato com o parasito. Uma sorologia é considerada negativa quando mesmo em soro diluído (1:1) não se pode detectar anticorpos contra toxoplasma. O PCR apresenta limitação em seu uso no diagnóstico da toxoplasmose ocular, uma vez que apresenta baixas especificidade e sensibilidade na análise do humor aquoso^{14,15}.

A Reação de Sabin-Feldman, também conhecida como teste do corante, detecta primeiro o IgG e exige a presença do parasito vivo (forma infectante) para sua realização. Por isso, apesar de suas boas especificidade e sensibilidade, é pouco utilizado¹⁶.

O Western blot permite o diagnóstico precoce na toxoplasmose congênita e apresenta alta sensibilidade, mas ainda assim não se destaca quanto ao seu uso¹⁷.

É importante salientar que falsos positivos podem ocorrer diante da pesquisa de IgM, pois este pode ser encontrado mesmo após 12 meses de infecção. Assim, com a finalidade de se evitar esse erro diagnóstico e definir a real situação sorológica do paciente, utiliza-se o Teste de avides do IgG anti-*Toxoplasma gondii*, que tem valor principalmente em gestantes. Sabe-se que o IgG também surge durante a primeira semana de infecção e permanece por toda a vida. Diante disso, o teste avalia a afinidade do IgG pelos antígenos do toxoplasma, de modo que quanto mais antiga é a infecção maior será a avides do IgG¹⁸. Altos valores de avides indicam que a infecção ocorreu em um período maior que 3 a 4 meses, caracterizando uma infecção crônica.

TRATAMENTO

Tem-se como foco principal, no manejo da doença, evitar as manifestações inflamatórias que causam graves prejuízos visuais ao paciente. Para isso, a rápida eliminação do parasita se faz necessária. Assim, segundo o Conselho Brasileiro de Oftalmologia, tendo-se em conta que lesões

cicatriciais não são tratadas, exceto no primeiro ano de vida a fim de se evitar sequelas tardias, devem-se levar em consideração as seguintes indicações de tratamento:

- Retinocoroidite toxoplásmica congênita no primeiro ano de vida;
- Lesões com grandes fenômenos inflamatórios;
- Lesões de tipo crônico e exsudativas extensas, independente de sua localização;
- Ameaça a áreas retinianas importantes, seja mácula, região perimacular - limitada pelas arcadas vasculares temporais - papila ou região peripapilar - até 2DP nasalmente;
- Severa turvação vítrea;
- Perda visual maior que 3/10 em relação à acuidade visual anterior.

O tratamento clássico da toxoplasmose ocular é feito com a associação de 4 medicamentos: pirimetamina, sulfadiazina, ácido fólico e prednisona. Os dois primeiros tem sua ação direta sobre o parasito, enquanto que o ácido fólico é um adjuvante e a prednisona tem ação anti-inflamatória. O uso de corticoides sistêmicos está indicado quando há intensa reação inflamatória. No entanto, sua administração durante a fase de parasitemia, na ausência de medicação específica para toxoplasmose, pode causar disseminação da infecção e agravamento da destruição da retina¹⁹.

A pirimetamina pode ser utilizada por um período de 30 a 60 dias e é iniciada com uma dose de ataque, no primeiro dia, a fim de se atingir níveis séricos de 100 a 200 mg. À continuação administra-se uma dose que varia de 25 a 50 mg/dia. Durante os quatro primeiros meses de gestação a droga está contra-indicada²⁰.

Em sinergismo com a pirimetamina, atua a sulfadiazina, cuja duração do tratamento é de até 4 meses na dose de 4g/dia. Durante o terceiro trimestre de gravidez a droga está contra-indicada²⁰.

Tendo-se como objetivo a profilaxia de anemia advinda da depressão medular provocada pela pirimetamina e pela sulfadiazina (drogas anti-folato), utiliza-se de maneira concomitante o ácido fólico na dose de 7,5 mg/dia^{20,21,22}.

A droga com ação anti-inflamatória de eleição é a prednisona na dose de 20 a 40 mg/dia por 30 a 60 dias, tomando-se os devidos cuidados exigidos por essa classe de medicamento, tais

como monitorização da pressão arterial, glicemia e peso²⁰.

Em caso de contraindicação de alguma droga anteriormente descrita, podem-se utilizar sulfametoxazol-trimetoprim (SMZ-TMP), clindamicina, espiramicina, azitromicina, atovaquone e tetraciclina²⁰.

O sulfametoxazol-trimetoprim é administrado duas vezes por dia por um período de 4 a 6 semanas, na dose de 800mg de sulfametoxazol e 160mg de trimetoprim. Atualmente, relata-se que, além de ser mais tolerado, o SMZ-TMP apresenta eficácia equivalente ao tratamento clássico²³.

A clindamicina apresenta como seu principal efeito colateral a colite pseudomembranosa. É administrada na dose de 400 mg/dia 3x/dia por 3 semanas. A espiramicina, que é a droga de escolha a ser utilizada na prevenção da transmissão vertical, uma vez que não traz toxicidade ao feto, deve ser usada na dose 2 g/dia. Por serem medicamentos caros, a azitromicina, o atovaquone e tetraciclina são pouco utilizadas²⁰.

Outras formas de tratamento incluem a fotocoagulação e a vitrectomia. A fotocoagulação pode ser utilizada quando não se alcança sucesso no tratamento medicamentoso, seja por causa da intolerância do paciente ao tratamento ou pela presença de formas resistentes de toxoplasmose ocular. Os resultados ainda são inconclusivos, mas se observa um aumento da cicatriz ocular pelo uso do laser, além de não garantir a não recorrência do quadro. A vitrectomia pode ser empregada quando há persistência significativa da vitreíte por mais de seis meses e ainda em lesões ativas, visando a diminuição de manifestações inflamatórias crônicas²⁰.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A toxoplasmose ocular, por se apresentar muitas vezes assintomática, passa despercebida pelo paciente e, em uma eventual reativação do foco cicatricial, pode evoluir de maneira abrupta, causando graves e por vezes irreversíveis danos à visão. Dessa forma, cabe aos médicos, em geral, uma atenção especial a cerca das manifestações de doenças oculares, garantindo um direcionamento ao serviço oftalmológico para adequados avaliação e tratamento.

Outro fator de suma importância é a simples conscientização das medidas profiláticas, especialmente às gestantes, tendo em vista que

a transmissão vertical, principalmente quando ocorre no primeiro trimestre, tem maior chance de acarretar graves sequelas ao feto, tais como auditivas e visuais. A profilaxia consiste em se evitar contato com fezes de gatos, as quais devem ser incineradas; em lavagem das mãos para manusear os alimentos, que devem ser muito bem

lavados (verduras e frutas); consumir apenas leite pasteurizado e cozinhar bem a carne a ser consumida. Caso a gestante adquira a enfermidade durante a gravidez (infecção aguda), opta-se pela prevenção secundária da toxoplasmose congênita, que consiste na administração de espiramicina²⁴.

REFERÊNCIAS

1. Fialho CG, Teixeira MC, Araujo FAP. Toxoplasmose animal no Brasil. *Acta Scientiae Veterinariae*, Porto Alegre, v. 37, n. 1, p.1-23, 2009.
2. Holland, GN, et al. Reconsidering the pathogenesis of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol*, v.128: p.502-505, 1999.
3. Amendoeira MR, Coura LF. A brief review on toxoplasmosis in pregnancy. *Scientia Medica*. Porto Alegre. 2010;20(1):113-9.
4. Costa TL, et al. *Toxoplasma gondii*: toxoplasmose, com ênfase no diagnóstico. *Rev. patol. trop.* Jul.- set. 2008;37(3):191-207.
5. Dubey JP, Lago EG, Gennari SM, Su C, Jones JL. Review Article. Toxoplasmosis in humans and animals in Brazil: high prevalence, high burden of disease, and epidemiology. *Parasitology*, Cambridge, v. 139, n. 11, 1375–1424, 2012.
6. Araujo FAP, Teixeira MC. Toxoplasmose. In: Nápoli L, Sartor DR, Martins JP, Mello ÂM, Viera HRA, Navarro I, Megid J, Barreto L, Scoccol VT, Barreto LFG. *Manual de Zoonoses*. 1ª ed. Curitiba: Abissal Design & Comunicação, 2009. p. 128-141.
7. Soheilian M, et al. Patterns of uveitis in a tertiary eye care center in Iran. *Ocul Immunol Inflamm* 2004; 12(4):297-310.
8. Rothova. Reactivations in ocular toxoplasmosis. *International Conference on Toxoplasmosis*, Copenhagen, June 2003.
9. Da Mata AP, Orifice F. Toxoplasmosis. Em: Foster CF, Vitale AT, eds. *Diagnosis and treatment of uveitis*. Philadelphia: Saunders, 2002.
10. Friedmann CT, Knox DL. Variations in recurrent active toxoplasmic retinochoroiditis. *Arch Ophthalmol* 1969; 81: 481-493.
11. Elisabetta Miserocchi, M.D. Frosted Branch Angiitis. Disponível em: <http://www.uveitis.org/docs/dm/frosted_branch_angiitis.pdf>. Acesso em 11/09/2015.
12. Aleixo ALQC, et al. Frequência de lesões sugestivas de toxoplasmose ocular em uma população rural do Estado do Rio de Janeiro. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, [s.l.], v. 42, n. 2, p.0-0, abr. 2009. *FapUNIFESP (SciELO)*. DOI: 10.1590/s0037-86822009000200014.
13. Alves JAAB, Oliveira LAR, Oliveira MFB, Araujo RM, Santos RCS, Abud ACF, et al. Prevalência de anticorpos anti-*Toxoplasma gondii* em mulheres grávidas. *Rev Enferm UERJ*. 2009;7(1):107-10.
14. Brezin AP, Egwagu CE, Burnier M Jr, Silveira C, Mahdi RM, Grazzini RT et al. Identification of *Toxoplasma gondii* in paraffin-embedded sections by the polymerase chain reaction. *Am J Ophthalmol* 1990; 110: 599-604.
15. Bou G, Figueroa MS, Martí-Belda P, Navas E, Guerrero A. Value of PCR for detection of *Toxoplasma gondii* in aqueous humor and blood samples from immunocompetent patients with ocular toxoplasmosis. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3465-3468.
16. Kamazoe U. *Toxoplasma gondii*. Em: Neves DP. *Parasitologia Humana*. 8ed., pág164-176, São Paulo: Ateneu, 1991.
17. Holland GN, O'Connor GR, Belfort R Jr, Remington JS. Toxoplasmosis. In: Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR. *Ocular infection & immunity*. St Louis: Mosby 1996; 1183.
18. Werblin TP, Kim YT, Quagliata F, Siskind GW. Studies on the control of antibody synthesis. III. Changes in heterogeneity of antibody affinity during the course of the immune response. *Immunology*, 24: 477-492, 1973.
19. Ronday MJ, et al. Presumed acquired ocular toxoplasmosis. *Arch Ophthalmol*, v. 113: p. 1524-1529, 1995.
20. Melamed, J. *Tratamento da Toxoplasmose Ocular*. Disponível em: <<http://www.cbo.com.br/cbo/sociedades/uveites/artigos/cmtrato3.htm>>. Acesso em 11/09/2015.
21. Ng P, McCluskey P. Treatment of ocular toxoplasmosis. *Aust Prescr* 2002; 25: 88-90.
22. Ortega, G.; Becerril M.; Navarro A.; Arellanes L. Clindamicina vs pirimetamina en el tratamiento de la toxoplasmosis ocular activa. *Rev Mex Oftalmol* 2000;74:5-10.
23. Soheilian M, Sadoughi MM, Ghajarnia M, et al. Prospective randomized trial of trimethoprim/sulfamethoxazole versus pyrimethamine and sulfadiazine in the treatment of ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology*. 2005;112:1876-1882.
24. Remington JS, McLeod R, Thulliez P, Desmonts G. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO, editors. *Infectious disease of the fetus and newborn infant*. 6a Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p. 947-1091.

Peste Negra, Gonorreia e Tuberculose - Relatos na Literatura

Mario Barreto Côrrea Lima¹, Lenita de Melo Lima², Lucas Pereira Jorge de Medeiros³, Luiz Eduardo Pires⁴

RESUMO

As referências literárias a doenças ocorrem desde a Antiguidade e tem importante papel na humanização da medicina, aprofundando o conhecimento acerca da doença e do doente. Dentre muitas afecções, foi escolhida a Peste Negra, de que falamos em recente artigo ao comentarmos o Decameron de Boccaccio, retratada, desta feita, pelo *Royal College of Physicians*, por ordem do Rei em 1665, e cuja importância lhe rendeu inúmeros relatos, sejam médicos ou literários, deixando nítida, já no século XVII, a preocupação com as pandemias. Hodiernamente, os padrões de sociedade modificaram-se, havendo um processo de migração e circulação de pessoas de grande intensidade. A multiplicidade das viagens intra e intercontinentais, pelos mais variados tipos de transportes, cresce em escala impensável, constituindo-se, todavia, em forte alerta quanto à possível disseminação planetária de doenças infecciosas. Gonorreia e tuberculose foram, dentre muitas possibilidades, também escolhidas para um relato. Desde Rhazes (865-965), a gonorreia é descrita e estudada, tendo sido registrada no cerco de Acra pelos cruzados e, no século XVIII, difundida pelos relatos dos diários de Boswell. A tuberculose veio a assumir uma aura romântica no século XIX, tendo inspirado os mais variados artistas, músicos, pintores, escritores, deixando um legado que se perpetua até hoje. Mesmo os não doentes interessaram-se pelo mal que afligia multidões, apesar dos registros concentrarem-se nas grandes figuras que da doença pereceram.

Palavras-chave: literatura e medicina, peste negra, gonorreia, tuberculose.

Black Death, gonorrhoea and tuberculosis - Reports in the Literature

ABSTRACT

Literary references to diseases have occurred since Antiquity and have an important role on the humanization of medicine, deepening the knowledge of the disease and of the diseased. Among many afflictions, the Black Plague, of which we spoke about in a recent article where we commented on the Decameron by Bocaccio, was chosen for a report. It was pictured for this purpose by the Royal College of Physicians following the order of the King in 1665. Its significance rendered innumerable reports, whether medical or literary, that made it clear, even in the 17th Century, the preoccupation with pandemics. Nowadays, the standards of society have been modified; there is a process of migration and circulation of individuals in great intensity. The multiplicity of intra and intercontinental travels, by all sorts of transports, grows in an unimaginable scale,

¹Professor Emérito da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO); Membro Titular da Academia Nacional de Medicina (Orador Oficial); Fundador e Editor-Chefe dos Cadernos Brasileiros de Medicina. ²Acadêmica de Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO). ³Professor Assistente da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO); Professor da Unifoa; Doutorando em Neurociências da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. ⁴Acadêmico de Medicina da Fundação Técnico-Educacional Souza Marques.

Correspondência

Mario Barreto Corrêa Lima
HUGG

Rua Mariz e Barros, 775 - Tijuca
20270-004 - Rio de Janeiro/RJ
Brasil

E-mail: mbclimacorrea@gmail.com

therefore constituting a strong alert of a possible worldwide dissemination of infectious diseases. Gonorrhoea and Tuberculosis were, among many possibilities, also chosen for this report. Since Rhazes (865-965), Gonorrhoea is described and studied, having been registered in the siege of Acre by the Crusaders and, in the 18th century, promulgated by the reports of Boswell's diaries. Tuberculosis acquired a romantic aura in the 19th century, having inspired a wide variety of artists such as writers, painters and musicians, leaving a legacy that perpetuates itself onto nowadays. Even the non - afflicted became interested by the disease that affected the masses, even though the records focused on the great figures that have perished from this disease.

Keywords: literature and medicine, black death, gonorrhoea, tuberculosis.

A PESTE NEGRA

Vários foram os escritos relacionados à peste, fossem literários, fossem diretivas sobre a doença, como é o caso das *Directions for the Care of the Plague*^{1,2}, que foi produzido pelo Royal College of Physicians, por ordem do Rei, durante a peste de Londres de 1665.

Este livro dirige-se ao diagnóstico da peste, tal como ocorreu naquele ano. Ele se compõe basicamente de cinco observações quanto ao diagnóstico. Nele os especialistas chamam a atenção para inchaços, elevações, manchas, em torno do pescoço, nas axilas ou nas virilhas, ou em outras partes do corpo. Se haviam bolhas, chagas, com crostas, bem como o estado dos membros e do pescoço; se rígidos ou duros, ou flexíveis etc.

A maior parte das características diagnósticas está aí bem descrita e deve-se levar em consideração que as doenças que se apresentam com aspectos marcantes a nível da pele permitiam um diagnóstico bastante adequado. É bem verdade que só após o final do Século XIX com a descoberta por Yersin e Kitasato do germe causal pode este diagnóstico ser comprovado³.

A partir daí vários métodos foram desenvolvidos, culminando com o sequenciamento do genoma da *Yersinia*, que foi feito recentemente, permitindo inclusive um diagnóstico retrospectivo, confirmatório, de pessoas falecidas há setecentos anos atrás, através do estudo de material contendo ADN, por exemplo, originário dos dentes dos restos cadavéricos⁴.

De acordo com Tobey⁵ a mortalidade pela peste negra, que era a forma bubônica de peste, foi mais severa do que a epidemia de influenza de 1918, na qual se calcula que morreram vinte milhões de pessoas, enquanto que em função da peste negra ocorrida entre 1348 até 1720, vieram a falecer mais de 50 milhões de pessoas.

No relato de Boccaccio, muitas pessoas abandonaram as cidades, fugindo para os campos. A peste atuou firmemente em Avignon, cuja população fugiu desde o seu início. O Papa Clemente VI, que pontificava então, permaneceu durante algum tempo na cidade, mas finalmente retirou-se também. Segundo Nohl⁶ ele teria ordenado uma investigação de ordem estatística, tendo encontrado um número (que não sabemos como), de 42.836.486 mortes.

Dentre os fugitivos da peste estavam muitos médicos, mas alguns heroicamente se manti-

veram nos seus postos, inclusive com o sacrifício da própria vida. Guy de Chauliac que foi testemunha da peste em Avignon, manteve-se no seu, ele que era médico de Clemente VI, e que chegou a contrair a doença, da qual quase morreu. Ele fez uma descrição circunstanciada da mesma, com laivos literários, chamando a atenção para a sua contagiosidade. Chauliac esteve doente por quase seis semanas, tendo escapado, segundo ele, pela vontade divina. Sua descrição da doença, das condições daquele momento são preciosas e estão presentes na sua obra *Grand Chirurgie*⁷.

A mortandade desencadeada pela peste levou à procura de culpados, mesmo porque as grandes catástrofes eram sempre atribuídas a pecados de alguns. Os judeus foram considerados por muitos como responsáveis, acusados de envenenarem a água, tendo grande número deles sido inclusive queimados vivos. Foram por consequência expulsos de diversos países, como França, Alemanha, Países Baixos, só tendo encontrado acolhida na Polônia protegidos que foram pelo Imperador Casimiro, que havia se apaixonado por Esther, uma jovem israelita de rara beleza⁸. Outros atribuíram a culpa a aleijados e a outros doentes, que foram também perseguidos.

Fato que chamou a atenção foi a atitude de muitos que se auto-flagelavam, violentamente, na expectativa de expiarem suas culpas. Seguiam pelas cidades e campos em verdadeiras procissões. Chegaram a constituir seita religiosa, dos assim chamados flagelantes, que de início a própria igreja tolerou, mas que precisaram ser combatidos, pelos seus grandes excessos, caçando “culpados” que julgavam sumariamente e matavam.

Outra fonte de grande importância histórica e literária é “*Journal of the Plague Year*” de Daniel Defoe⁹, o autor de *Robinson Crusoe*, que a descreve com grande riqueza de detalhes. Escritor que era, embora descrevendo todas as características da doença, supera de muito os escritos de alguns médicos e autoridades que sobre ela se reportaram.

Chaucer também a ela alude, circunstanciadamente em sua famosa obra *Canterbury Tales*, especificamente em parte dela, *Pardoner's Tale* não se sabe se com base no trabalho de Boccaccio, mas certamente usando técnicas desenvolvidas por este último¹⁰.

O impacto da peste foi grandemente explorado na literatura, pelos mais diversos auto-

res. Um deles foi Sófocles, em *Édipo Rei*, uma das mais famosas tragédias gregas. Seu reinado, que havia sido coroado de sucesso, sofre com a súbita ocorrência de grave pestilência. Como se julgava à época que tais catástrofes se deviam a ira divina contra os malfeitores humanos e o seu antecessor, Laio havia sido morto num incidente no interior, ele passa a procurar o culpado e acaba descobrindo que ele mesmo o tinha morto, além de ter em seguida casado com a viúva, que era sua própria mãe¹¹.

O PERIGO DAS PANDEMIAS

“At a time, not long ago, I was totally confident that the great infectious diseases of humankind were coming under control and would soon - maybe within my own lifetime - vanish as threats to human health”(Lewis, 1986)¹².

Esta foi uma esperança/sonho que cedo se desvaneceu. Nem se conseguiu desenvolver drogas ativas contra todos os tipos de patógenos conhecidos nem tampouco os germes contra os quais foram desenvolvidos medicamentos ativos permaneceram inermes, pois muitos deles desenvolveram resistência. Não podemos afirmar categoricamente que a humanidade jamais será vítima de mortíferas epidemias e pandemias. Em grandes áreas do nosso planeta a promiscuidade determinada pela pobreza não encontra paralelo na história. Há enormes megalópoles, que não dispõem, pelo menos em suas periferias, de água e esgoto tratados. No Brasil, mais de 46% das residências não estão ligadas a uma rede de esgotos, no ano de 2014. As populações desassistidas representam imensas concentrações humanas que podem vir a ser vítimas de um vírus novo, selvagem podendo reeditar as terríveis pestes do passado. Além disto, o mundo moderno não é mais constituído de populações esparsas e isoladas. A grande integração populacional, o fenômeno da urbanização supera de muito as características virtuais. As migrações acontecem na forma de verdadeiras hordas, em busca de melhores condições de vida ou na fuga de guerras e catástrofes. É de salientar-se, também, a dos turistas. Em nossos dias chamam a atenção a multiplicidade das viagens intra e intercontinentais, pelos mais variados tipos de transportes automotores, como trens, ônibus, navios e aviões, que cada ano crescem em escala impensável.

Há que salientar ainda os hábitos sexuais das últimas décadas, onde avulta a promiscuidade, parcialmente dependente da pobreza e da má distribuição de rendas, mas que paradoxalmente é filha da afluência, do consumismo exagerado, da falta de perspectivas, do blasfêmismo, da caça aos prazeres, do descontrole da mídia, da lassidão dos costumes e também da ignorância.

Estas considerações, que fizemos em 1986¹³, que agora parafraseamos e resumimos, a propósito da pandemia da AIDS, continuam verdadeiras ainda hoje. Foi preciso que se passassem alguns anos para que uma terapia eficaz da infecção pelo HIV fosse estabelecida. Mesmo assim, ela representa tão somente uma forma de controlar a doença, haja vista que a cura verdadeira ainda não foi alcançada, nem tampouco foi desenvolvida uma vacina realmente eficaz.

Tal constitui um forte alerta para reforçar as medidas quanto à possível disseminação planetária de doenças infecciosas, de verdadeiras pandemias. É preciso lembrar que alguns vírus, como o Ebola, o da gripe aviária e outros continuam à espreita.

A GONORREIA REGISTRADA NA LITERATURA

AbūBakr Muhammad ibnZakarīyaal-Rāzi (865-965), natural da Pérsia, foi o mais famoso médico do mundo árabe de sua época. Ficou conhecido no Ocidente como Rhazes e escreveu mais de duzentos trabalhos científicos, a maioria sobre medicina, mas também sobre astronomia, filosofia, matemática e religião. É o autor de uma clássica descrição da varíola, que produziu na forma de um tratado.

Rhazes era um especialista no tratamento da gonorreia e fazia uso de uma sonda para o alívio do estreitamento uretral, complicação frequente da doença, ao mesmo tempo em que utilizava medicações tópicas para a sedação da dor¹⁴.

O relato literário mais difundido sobre a gonorreia é sem dúvida o de James Boswell (1740-1795), importante escritor inglês, amigo de Voltaire, biógrafo de Samuel Johnson, que se notabilizou por anotar detalhadamente em seu diário os seus múltiplos episódios da doença. Registrou 19 deles.

Residindo em Edimburgo costumava ir a Londres, onde tinha por hábito frequentar prostitutas, das quais por várias vezes contraiu a doença,

que também disseminava inclusive entre senhoras casadas, não sem se sentir culpado. Certa feita inquiriu Rousseau, sobre o que deveria fazer para remir sua falta. Este respondeu-lhe singelamente que poderia fazê-lo praticando o bem.

Certa vez aconselhou-se também com Giovanni Battista Morgagni, quando esteve em Pádua. Com ele conversou em latim, também sobre suas gonorreias. Este deu-lhe um conselho sensato de procurar evitar os tratamentos violentos, processados à época, da instilação de substâncias cáusticas na uretra. Fez uso também da assim chamada dieta líquida de Lisboa, que era popular, cara, mas totalmente ineficaz.

Registrou, outrossim, pelo menos uma vez, uma infestação pelo *Phthiruspubis*, ainda hoje, no Brasil, conhecido como chato. Relatou sumariamente: *Discovered Beasts. Shaved.* (Descobri parasitas. Raspei os pelos). Com o que a infestação foi eliminada¹⁵.

Teve sua primeira infecção em 1763 e apresentava reinfeções frequentes, mesmo depois de casado. Teve 12 filhos, cinco dos quais ilegítimos. Alegava ter a mais alta consideração por sua esposa, Margareth Boswell, que aparentemente não apresentou (pelo menos do ponto de vista clínico) a doença, pois abstinha-se de manter contato sexual com ela quando sintomático.

Fez uso do condom, já conhecido à época, do qual foi defensor, embora achasse que quando “encouraçado” seu “prazer com as Lizzies, Nannies, Louisas e Megs” diminuía. Fazia sexo nas “tavernas de Covent Garden, no Strand, no Parque St. James e na Ponte de Westminster, ou com a jovem Alice Briggs, de 17 anos, no jardim do número 10 de Downing Street (antes de se tornar propriedade oficial)”¹⁶.

Embora fosse a favor do seu uso, não era um bom propagandista das camisinhas, já que frequentemente, quando delas precisava não as tinha à mão.

Ao encontrar Anne Lewis, atriz separada do marido e que parecia não promíscua, julgou estar livre do problema das contaminações, por alcançar o patamar do sexo seguro. Quando esta finalmente cedeu a seus apelos, uma decepção, no primeiro encontro não conseguiu ter uma ereção, fato que se repetiu. Quando por fim o conseguiu, uma surpresa desagradável, à relação sexual seguiu-se nova uretrite. Isto fez com que lhe escrevesse carta dura e ofendida, cobrando por “quan-

tia que obtivestes de mim há algum tempo”, já que não se tratara nem de caridade, nem tampouco de pagamento por prostituição. A razão da cobrança era para fazer face aos cinco guinéus que tivera de desembolsar para o médico que dele cuidara, da doença por ela transmitida¹⁷. Em 1795, foi literalmente carregado para casa, por um membro do clube literário a que pertencia, com retenção urinária aguda. Veio em seguida a falecer, em insuficiência renal, derivada das sucessivas infecções urinárias consequentes a estreitamento uretral¹⁸.

A gonorreia, conhecida desde os tempos medievais, registrada no cerco de Acra pelos cruzados, teve durante muito tempo um diagnóstico meramente clínico. Só a partir da identificação de seu agente causal (*Neisseria gonorrhoeae*), pelo médico alemão Albert Ludwig Sigismund Neisser¹⁹, em 1879, pode ter sua confirmação laboratorial efetivada. A verificação posterior de que outros germes podem provocar uretrite, inclusive em associação com a *Neisseria*, que é, no entanto, o patógeno mais comum, nos deixa em dúvida se Boswell teve apenas gonorreia ou blenorragia, o que, no entanto, é irrelevante do ponto de vista do valor das observações do seu diário, no que respeita à literatura.

REFERÊNCIAS SOBRE A TUBERCULOSE

Acompanhando a humanidade desde a antiguidade esta doença veio a assumir uma aura romântica no Século XIX. Não sendo deformante como muitas enfermidades, produzia perda de peso, palidez, a par de faces rosadas. Muitos autores usaram-na em trágicos romances, onde heróis e heroínas mantiveram uma beleza etérea até o inexorável final. Acresce a consideração de outros tantos de que ela aumentava a energia sexual, em particular nas mulheres e por consequência o apelo erótico das heroínas²⁰.

Scliar 21 nos conta do Sanatório Partennon, onde trabalhou, no qual as alas femininas e masculinas eram separadas por corredores. As freiras, que cuidavam dos pacientes, particularmente se preocupavam com encontros fortuitos, que poderiam ocorrer e que segundo ele certamente ocorriam, na calada da noite, em função da exacerbação das paixões que a doença provocaria.

O saudoso Professor José Rozemberg em artigo seminal no Boletim de Pneumologia

Sanitária de julho/dezembro de 1999²², descreve de forma detalhada a história da tuberculose, onde fica patente o registro das grandes figuras que dela sofreram, soberanos, artistas famosos, citando até Marx, ao chamar a atenção para que a história se faz com relação às elites, ficando esquecidos os padecimentos dos milhões e milhões de anônimos.

É particularmente valiosa sua descrição sobre a participação de doentes nas mais variadas artes, música, pintura, literatura, que deixaram um legado que se perpetua até hoje.

Tal ocorre também no Brasil, onde, sobretudo a poesia, está totalmente impregnada pela tuberculose, o que ocorre, de maneira mais visível, desde o começo da nossa história, mas, sobretudo no século XIX, indo até os meados do século passado, quando o aparecimento dos medicamentos eficazes contra a doença começa a subtrair-lhe a aura romântica. Só entre os poetas

há mais de 40 registrados como vítimas da tuberculose, desde os menos conhecidos até os mais famosos. A maioria deles morreu jovem. Eram boêmios de variadas profissões, mas, sobretudo, jornalistas, bacharéis, funcionários públicos, que passavam boa parte da noite em discussões, bebendo e fazendo versos. Poetas das mais diferentes escolas, de acordo com suas tendências, temperamentos e estágios evolutivos das respectivas doenças, exteriorizavam seus sentimentos, ora sarcásticos, amargos, flegmáticos, irônicos ou mesmo, em tom francamente romântico.

Eis alguns exemplos de poemas que têm a tuberculose como seu tema central, extraídos do supracitado artigo de Rozemberg²³, em maioria escritos por tuberculosos. Mesmo os não doentes se interessaram pelo tema, explorando-o, como é o caso de Jamil Almansur Haddad, com o seu poema Tuberculose galopante, reproduzido um pouco mais abaixo.

*“[...] A febre me queima a fronte
E dos túmulos a aragem
Roça-me a pálida face
Mas no delírio e na febre
Sempre teu rosto contemplo.
Eu sofro; o corpo padece
E minh'alma se estremece
Ouvindo o dobrar de um sino [...]”*

(Abreu, 1972, p. 53.)²⁴

*“Eu sei que vou morrer... dentro do meu peito
Um mal terrível me devora a vida.
Triste Assaverus, que no fim da estrada
Só tem por braços uma cruz erguida
Sou o cipreste qu'inda mesmo florido
Sombra da morte no ramal encerra!
Vivo - que vaga entre o chão dos mortos,
Morto - entre os vivos a vagar na terra.”*

(Alves, 1960, Mocidade e Morte)²⁵

*“Falar somente uma linguagem rouca,
Um português cansado e incompreensível,
Vomitar o pulmão na noite horrível
Em que se deita sangue pela boca!
Expulsar aos bocados, a existência*

*Numa bacia automata de barro
Alucinado, vendo em cada escarro
O retrato da própria consciência...”*

(Anjos, 1912, Os doentes)²⁶

*‘Febre, hemoptise, dispneia e suores noturnos,
A vida inteira que podia ter sido e que não foi.
Tosse, tosse, tosse.*

Mandou chamar o médico:

- Diga trinta e três.

- Trinta e três... trinta e três... trinta e três...

- Respire.

- O senhor tem uma escavação no pulmão esquerdo e o pulmão direito infiltrado.

- Então doutor, não é possível tentar o pneumotórax ?

- Não. A única coisa a fazer é tocar um tango argentino.”

(Bandeira, 2012, Pneumotórax)²⁷

*‘Noutros tempos a morte
Tinba asas e voava
Hoje ela me veio
Montando um cavalo
E eu irei na garupa
Numa viagem veloz
Putupum, putupum
Onde eu compro a passagem
No meu leito de doente
Para o país sossegado
País louro da morte
Onde um pulmão escavado
Serve de passaporte,
Putupum, putupum
É um país sossegado
Que não tem hemoptise;
É uma terra decente,
Sem escarros no chão,
Putupum, putupum.
País sem suores frios
Sem cadeiras de lona,
Sem bacilos de Koch
Putupum, putupum
E onde o vil pneumotórax
Por certo é ignorado
Putupum, putupum
Putupum.”*

(Haddad, 1943, Tuberculose Galopante)²⁸

REFERÊNCIAS

1. Royal College of Physicians. Directions for the Care of the Plague. London: John Bill and Christopher Barker; 1665. p 5-6.
2. Keyes TE. The Plague in Literature. Bulletin of the Medical Library Association 1944 January; 32(1): 35-56.
3. Wayangankar S. Plague [Acesso em fevereiro de 2015]. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/235627-overview>
4. Wagner DM, et al. Yersinia pestis and the Plague of Justinian: A Genomic Analysis. The Lancet Infectious Diseases 2014; DOI:10.1016/ 1473-3099(13) 70323-2.
5. Tobey JA. Riders of the Plagues. New York, Scribner's 1930; 13-14.
6. Nohl J. The Black Death, A Chronicle of the Plague. New York: Harper and Brothers; 1927. pp 2.
7. Chauliac G. Grand Chirurgie. Paris: Felix Alcan Editeur; 1869.
8. Casimir III, The Great [Acesso em fevereiro de 2015]. Disponível em: <http://www.jewishencyclopedia.com/articles/4098-Casimir-iii-the-great>.
9. The Project Gutenberg. EBook of A Journal of the Plague Year.
10. Chaucer GA. The Pardoner's Tale. In : The Complete Works. Ed.2. Oxford the Clarendon Press; 1900. p. 310-311.
11. Sofocles. Édipo Rei. 3ª Ed. Rio de Janeiro: Ediouro; 1997.
12. Lewis T. In: Lima MBC. AIDS/SIDA. Rio de Janeiro: Medsi Ed; 1986.
13. Lima MBC. AIDS/SIDA, Rio de Janeiro: Medsi Ed; 1986.
14. Scliar M. A paixão transformada: história da medicina na literatura. São Paulo: Editora Schwarcz; 2011.
15. Scliar M. A face oculta- inusitadas e reveladoras histórias da medicina. 3ª Ed. Porto Alegre: Artes e Ofícios; 2010.
16. Gordon R. A Assustadora História da Medicina. 5ª Ed. Rio de Janeiro: Ediouro; 1996. p. 127-128.
17. Scliar M. A face oculta- inusitadas e reveladoras histórias da medicina. op. cit., p. 53-54
18. Gordon R. op.cit., p. 127.
19. Albert Ludwig Sigismund Neisser [Acesso em fevereiro de 2015]. Disponível em: <http://www.whonamedit.com/doctor.cfm/2441.html>.
20. Rooney A. A História da Medicina: Das primeiras curas aos milagres da medicina moderna. São Paulo: M.Books do Brasil Editor; 2013. p. 58.
21. Scliar M. A face oculta- inusitadas e reveladoras histórias da medicina. op. cit., p. 146
22. Rosemberg J. Tuberculose: Aspectos Históricos, Realidades, seu Romantismo e Transculturação. Boletim de Pneumologia Sanitária. 1999 jul/dez; 7(2).
23. Rosemberg J. op. cit., p. 11-18.
24. Abreu C. As Primaveras. São Paulo: Livraria Editora Martins S/A co-edição Instituto Nacional do Livro; 1972. p. 53.
25. Alves C. Mocidade e morte. In: Castro Alves - Obra completa. Rio de Janeiro: Aguilar; 1960.
26. Anjos ACR. Os Doentes. In: Anjos ACR. Eu. Rio de Janeiro; 1912.
27. Bandeira Filho MCS. Pneumotórax. In: Jardim M. Bandeira de Bolso – Uma Antologia Poética. Porto Alegre: L&PM; 2012.
28. Haddad, JA. Tuberculose Galopante. In: Haddad, JA. Poemas. Poemas. São Paulo: Cultura; 1943.

Doença de Madelung: Relato de Caso e Revisão da Literatura

Rosemar Stefenon¹, Natalia Bassani Schuch², Vanessa Vinderfeltes Padilha³, Bruna Gehlen⁴

RESUMO

A doença de Madelung ou Lipomatose simétrica múltipla caracteriza-se por lipomas mal delimitados, simetricamente distribuídos contornando a região cervical, parte proximais das extremidades e parte superior do tronco. É mais comum em homens, principalmente etilistas. O tratamento é cirúrgico, indicado em casos de comprometimento extrínseco da via aerodigestiva ou deformidade estética. Neste artigo, os autores relatam um caso e revisam sua epidemiologia, patogenia, características clínicas com suas respectivas classificações, diagnóstico e tratamento.

Palavras-chave: lipoma, lipomatose simétrica múltipla, pelagra.

Madelung's Disease: Case Report and Literature Review

ABSTRACT

The Madelung disease or benign symmetric lipomatosis is characterized by poorly demarcated lipomas symmetrically distributed round the neck, proximal part of the extremities and upper torso. It is more common in men, especially alcoholics. The surgical treatment is indicated in cases of extrinsic commitment aerodigestive tract or cosmetic deformity. In this article, the authors report a case and review the epidemiology, pathogenesis, clinical features with their respective classifications, diagnosis and treatment.

Keywords: lipoma, lipomatosis, lipomatosis multiple symmetrical.

Correspondência

Vanessa Vinderfeltes Padilha
Rua Antônio Araújo, 260 - Centro.
99010-220 - Passo Fundo - RS
Brasil
E-mail: vanessavipa@yahoo.com.br

¹Gastroenterologista e Coordenadora da Residência de Clínica Médica do Hospital da Cidade de Passo Fundo. ²Médica residente em Clínica Médica do Hospital da Cidade de Passo Fundo. ³Médica residente em Clínica Médica do Hospital da Cidade de Passo Fundo. ⁴Acadêmica do 12º ano de Medicina.

INTRODUÇÃO

A Doença de Madelung é caracterizada pela formação lipomatosa simétrica distribuída principalmente na parte superior do corpo (tronco, região cervical e membros superiores). Foi descrita primeiramente no século XIX, sendo infrequente o diagnóstico nos dias de hoje. Este artigo descreve um raro caso de lipomatose simétrica múltipla ressaltando a benignidade da doença, bem como a estreita relação com etilismo e suas conseqüências. É essencial também alertar para suas possíveis complicações, principalmente compressão extrínseca da via aerodigestiva, que podem causar risco de vida.

RELATO DE CASO

Paciente masculino, 51 anos, branco, procura a Emergência do Hospital da Cidade de Passo Fundo com queixa de dor em membros inferiores, acompanhada de edemas, parestesias e perda

de força bilateralmente. Os sintomas repetiam-se em menor intensidade nos membros superiores. Apresentava também lesões descamativas em pés e mãos e quadros diarréicos transitórios há duas semanas. Tinha história de ingestão de um litro de cachaça diariamente nos 30 anos antecedentes (estava abstinente há 20 dias), além de tabagismo (fumava dois maços ao dia há 38 anos). Negava patologias crônicas e medicações de uso contínuo.

Ao exame físico, apresentava-se afebril, em regular estado geral, mucosas descoradas, lícido, orientado e coerente. Aparelhos cardiovascular, pulmonar e abdome sem alterações. Extremidades com lesões descamativas e hiperocrômicas, sugestivas de pelagra, além de edema de membro inferior esquerdo +/4+. Apresentava formações nodulares simétricas de tronco anterior, dorso, região cervical e membros superiores, compatíveis com lipomas (Figuras 1 e 2).



Figura 1. Lipomatose simétrica em tórax anterior e região cervical



Figura 2. Lipomatose simétrica no dorso do paciente

Paciente foi internado para compensação clínica de abstinência alcoólica e tratamento de polineuropatia secundária ao álcool e pelagra. Solicitados laboratoriais e revisados exames ante-

riores à internação hospitalar (Tabela 1). Paciente evoluiu com melhora progressiva dos sintomas. A ultrassonografia de abdome total evidenciou esteatose hepática e colelitíase.

Tabela 1. Resultado dos exames realizados durante a internação

	Referência	28/10/10	07/12/13	10/12/13
Hemograma	36-46	44,1	35,4	32,1
Hematócrito (%)	12-15	15,4	12,6	11,1
Hemoglobina (g/dL)	80-100	87,3	106,63	107,36
VCM (fL)				
Leucograma	3.600-11.000	10.480	7.530	9.050
Leucócitos (/mm³)	0-5	0	1	0
Bastonados (%)	50-70	59,9	53,4	60
Segmentados (%)	0-3	0,6	0,8	0,7
Basófilos (%)	1-4	4,9	6	6,6
Eosinófilos (%)	1-10	10	10,2	8,4
Monócitos (%)	20-50	24,6	28,6	24,3
Linfócitos (%)				
TGO (U/L)	5-38	41	37	
TGP (U/L)	10-40	42	24	
FA (U/L)	<125		55	
GGT (U/L)	8-61	54	236	
Bilirrubinas totais (mg/dL)	0,3-1,0		0,93	
Bilirrubina direta (mg/dL)	0,1-0,3		0,4	
Glicose (mg/dL)	60-100	79	80	
Creatinina (mg/dL)	0,4-1,4		0,76	0,84
Eletrólitos	136-145		140	140
Sódio (mEq/L)	3,5-5,1		4,2	4,1
Potássio (mEq/L)	9,0-10,8		10,3	
Cálcio total (mg/dL)	1,9-2,5		2,3	
Magnésio (mg/dL)				
Coagulograma	11,9		11,4	11,3
TP (s)	100%		110,6	112,9
Atividade (%)	1,0		0,96	0,95
INR	20-40		23,1	24,4
TTPA (s)	140.000-440.000			358.000
Plaquetas(/mm³)				
Albumina (g/dL)	3,5-5,5	4,1		
Ácido fólico (ng/mL)	150-450	11,06		
TSH (mUI/mL)	0,4-6,0	0,96		
Ácido úrico (mg/dL)	2,5-7,0			5,7
Perfil lipídico	<150			149
Triglicerídeos (mg/dL)	<200			215
Colesterol total (md/dL)	>60			76
HDL (mg/dL)				

Finalizada investigação com biópsia incisional de lesão em dorso, na qual o anátomo-patológico revelou tratar-se de lipofibroma. Paciente recebeu alta no dia 13 de dezembro de 2013, com esquema de tratamento para abstinência alcoólica e reposição de complexo B, além de conduta conservadora em relação dos lipomas. Permanece em acompanhamento ambulatorial.

REVISÃO DA LITERATURA

Apesar de ter sido descrita primeiramente em 1846 pelo Sir Benjamin Brodier, foi em 1888 que Otto Madelung descreveu pacientes com Lipomatose Simétrica Múltipla (LMS) e consequentemente a condição recebeu o epônimo de Doença de Madelung. É também conhecida como síndrome de Launois-Bensaude, devido a uma série de 65 casos publicados por Lanouis e Bensaude em 1898¹⁻⁴.

A doença tem incidência de um caso a cada 25mil indivíduos e afeta predominantemente homens (15:1 a 30:1)³, na terceira a quinta décadas de vida, sendo na maioria das vezes associada com ingestão abusiva de álcool nos anos pregressos ao surgimento das lesões^{1,2}. Pode, também, associar-se com intolerância à glicose, dislipidemias, hiperuricemia, alterações hepáticas e renais. Casos raros isolados colocam a LMS como o terceiro tumor nas Neoplasias Endócrinas Múltiplas do tipo 1¹.

O defeito de base permanece incerto. Aventou-se a hipótese de que o mecanismo principal estaria na via lipolítica, tendo como resultante a redução dos receptores beta lipídicos. O etilismo provocaria, então, destruição dos receptores beta periféricos^{1,4}. Porém, foi demonstrado que os tecidos lipomatosos teriam reação normal da adenil-ciclase e um número normal de receptores alfa e beta adrenérgicos⁴. O curso da doença é variável, usualmente com crescimento inicial rápido seguido por longo período de estabilização ou progressão lenta².

Clinicamente os pacientes apresentam um acúmulo excessivo de gordura não-encapsulada na região superior do corpo². Geralmente, a face, mãos e pés não são afetados. Envolvimento do trato aerodigestivo evidencia-se como dispneia, estridor e disfagia^{2,4}.

De acordo com o quadro clínico, a patologia pode ser classificada em três diferentes tipos. A tipo 1 é classicamente conhecida como Doença de Madelung, uma vez descrito o “colar de cavalo” por Madelung em 1888. A LMS tipo 2 é caracterizada por lipomatoses múltiplas nos ombros, braços, tórax, coxas e algumas vezes o abdome, conferindo aos pacientes uma aparência pseudoatlética. Finalmente, na tipo 3 predomina o acúmulo na circunferência da coxa (forma ginecóide)⁴.

Não existe até o momento exame laboratorial que confirme a doença. Pode associar-se com outras complicações do uso crônico de álcool, como a hepatopatia crônica, neuropatia periférica e pelagra^{1,4}. Está associada a um aumento do risco de carcinoma orofaríngeo, uma vez o etilismo crônico⁴; no entanto, as lesões lipomatosas não conferem aumento do risco de malignidade isoladamente⁴.

O tratamento é conservador. Não há resposta às intervenções dietéticas ou cessação do consumo de álcool e não há evidências de redução espontânea dos lipomas, mesmo em situações de caquexia e/ou malignidades^{1,4}. Apesar das informações hoje disponíveis falarem contra a redução dos receptores beta, pode-se lançar mão do uso de beta-agonistas, como o salbutamol na tentativa de estimulá-los (dose de 12mg de salbutamol via oral, dividido em três doses ao dia)^{1,4}.

A remoção cirúrgica dos lipomas é padrão-ouro quando há compressão extrínseca do trato aerodigestivo pelos tumores ou quando há presença de deformidades estéticas². Utilizam-se as técnicas de excisão completa do lipoma ou lipospiração^{3,4}.

REFERÊNCIAS

1. Brackenbury, E.T., Morgan W.E. Surgical management of Launois-Bensaude syndrome. *Thorax* 1997; 52:834-835.
2. Vidal, M.G.C., et al. Madelung's disease: a case report and literature review. *Radiol Bras* 2010; 43 (4):275-276.
3. Meyer T.N., Meyer G.P.N. Caso atípico de lipomatose simétrica múltipla. *Rev Soc Bras Cir Plást* 2007; 22(1):64-6.
4. Harsch I.A., et al. Insulin Resistance, Hyperleptinemia, and Obstructive Sleep Apnea in Launois-Bensaude Syndrome. *Obesity Research* 2002; 10(7):625-632.

Pioderma Gangrenoso: Relato de Caso e Revisão da Literatura

Thaís Rohde Pavan¹, Vanessa Vinderfeltes Padilha², Natalia Bassani Schuch²

RESUMO

O pioderma gangrenoso é uma patologia que tem como característica principal a formação de úlceras, predominando em membros inferiores. Possui sintomas comuns a outras patologias, sendo a suspeição clínica de grande valia. Este artigo tem como objetivo relatar o caso de pioderma gangrenoso. A seguir, faz-se uma breve revisão da literatura.

Palavras-chave: pioderma gangrenoso, pioderma, úlcera da perna, úlcera cutânea.

Gangrenous Pyoderma: A Case Report and Literature Review

ABSTRACT

Pyoderma gangrenosum is characterized by single or multiple cutaneous lesions preferentially located in the lower trunk and head members, with chronic evolution, rebellious to treatment and relapse. We report the case of a patient with classic clinical picture and good response to treatment. After we conducted a literature review.

Keywords: pyoderma gangrenosum, pyoderma, leg ulcer, skin ulcer.

Correspondência

Vanessa Vinderfeltes Padilha
Rua Antônio Araújo, 260 - Centro.
99010-220 - Passo Fundo - RS

Brasil

E-mail: vanessavipa@yahoo.com.br

¹Médica Reumatologista, preceptora no Hospital da Cidade de Passo Fundo, RS, Brasil.

²Médica Residente em Clínica Médica no Hospital da Cidade de Passo Fundo, RS, Brasil.

RELATO DE CASO

Paciente feminina, 47 anos, comerciante, previamente hígida, referia que há dois anos apresentava lesões ulceradas dolorosas, uma na face lateral e outra, medial do tornozelo direito após procedimento para correção de ruptura ligamentar. Evoluía com períodos de remissão e piora espontâneos, formando úlceras de rápido crescimento. Negava alterações de hábito gastrintestinal, febre ou perda ponderal. Queixava-se também de mialgias di-

fusas. Negava tabagismo e etilismo. Ao exame físico, paciente encontrava-se em bom estado geral, aparelhos cardiovascular, pulmonar e abdominal sem alterações dignas de nota. Notava-se úlcera de fundo granuloso com solução de continuidade seropurulento, as bordas delimitavam-se nitidamente, sendo descoladas e elevadas (Figuras 1, 2 e 3). Realizados exames laboratoriais para avaliação complementar, descritos na tabela 1. A radiografia local não apresentava alterações.



Figura 1. Úlcera com bordas solapadas em face medial do tornozelo direito



Figura 2. Úlcera com halo violáceo em face medial de tornozelo direito



Figura 3. Úlcera com bordas solapadas em face lateral de tornozelo direito

Tabela 1. Exames laboratoriais da admissão do paciente

Exame	Valor	Referência
Eritrograma		
Hematócrito (%)	45,6	
Hemoglobina	14,8	
Leucograma		
Leucócitos	9.150	5.000-10.000
Bastonados (%)	2	0 - 5
Segmentados (%)	62	40 - 80
Eosinófilos (%)	2	0 - 6
Monócitos (%)	7	0 - 8
Linfócitos (%)	29	20 - 40
Velocidade de Hemossedimentação (s)	10	
Proteína C reativa (mg/l)	6,8	
Ferritina (ng/ml)	126,2	
Ácido úrico (mg/dl)	4,3	2,5 - 5,5
Cálcio total (mg/dl)	8,9	8,8 - 10,2
TSH (micro UI/ml)	3,2	0,5 - 5,2
Fator Antinuclear	Negativo	-
Anticorpo anticentrômero	Negativo	-
HLA-B27	Negativo	-
Creatinina (mg/dl)	0,85	0,5 - 0,9

Iniciado tratamento com prednisona 60mg ao dia e curativos com permanganato de potássio (diluição 1:20.000). Houve regressão importante da lesão. Na tentativa de retirada da redução progressiva da corti-



Figura 4. Cicatrização da úlcera de face medial do tornozelo direito

coterapia, as lesões aumentaram novamente. Acrescentou-se, portanto, Metotrexato ao esquema terapêutico na dose de 20 mg por semana, com adequada resposta (Figuras 4 e 5).



Figura 5. Cicatrização de úlcera em face lateral do tornozelo direito

REVISÃO DA LITERATURA

A piodermite gangrenosa (PG) é também denominado fagedenismo geométrico, úlcera serpiginosa progressiva pós-operatória e úlcera crônica de Maleney. É caracterizada por lesões cutâneas únicas ou múltiplas, localizadas preferencialmente nos membros inferiores, tronco e cabeça, apresentando evolução crônica, rebelde aos tratamentos e recidivante^{1,2}. Ocorre em qualquer idade, sendo mais freqüente entre a terceira e a sexta décadas de vida, com preferência pelo sexo feminino^{1,2}, a incidência é de três a 10 casos por milhão de pessoas ao ano³.

Descrita inicialmente em 1916 por Brocq e melhor caracterizada posteriormente por Brusting em 1932, o PG foi assim denominado por acreditarem tratar-se de uma infecção estreptocócica causadora de gangrena cutânea³. Apesar de hoje estar suficientemente demonstrada que a doença não é causada por bactérias, sua etiologia permanece desconhecida. Pode existir uma disfunção em neutrófilos (como defeitos na quimiotaxia ou hiper-responsividade) com oscilações metabólicas e trânsito anormal dessas células. Nenhum efeito imunológico comum a todos os casos foi descrito⁴.

Em 40 a 50% dos casos a doença ocorre de modo idiopático, sem relação com outras afec-

ções. No entanto, existem relações com doenças inflamatórias intestinais crônicas em 20 a 30% dos casos, artrites (artrites soronegativas, artrite reumatóide e espondilite em 20%)^{1,2}, doenças hematológicas (leucemia mielóide, leucemia pilosa, mielofibrose e gamopatias monoclonais em 15%), além de já estar descrito associação com a síndrome PAPA (*Pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum and acne*)^{2,5}.

A lesão inicial é constituída por nódulo ou grupo de pústulas estéreis, dolorosas, que coalescem e rapidamente se ulceram. Em 30% há patergia, ou seja, a lesão primária se inicia sobre traumatismos, incisão cirúrgica, furúnculo ou mesmo picada de insetos^{1,6}. Podem ser solitárias ou múltiplas, encontradas em qualquer parte do corpo, mais frequentemente em membros inferiores. Raramente ocorrem formas vegetantes ou bolhosas^{1,2,3} e pustulosa⁵.

As características fundamentais da lesão que se forma são as suas bordas descoladas, subminadas e sua tendência ao crescimento rápido, centrífugo, podendo atingir grandes extensões. Apresentam-se como limites nítidas, elevadas, de cor vinhosa, com halo eritematoso circundante do qual a pele tem aparência normal. A parte central da úlcera por vezes cicatriza, continuando a lesão a crescer pelas bordas, geralmente circinadas ou

serpiginosas. O fundo é granuloso, avermelhado e se apresenta recoberto por secreção seropurulenta. A úlcera é extensa e profunda, porém não atinge os planos aponeurótico e muscular. Exala odor fétido, é dolorosa e delas resultam cicatrizes atróficas, às vezes de aspecto cribiforme^{2,5}.

Dentre as apresentações clínicas, a variedade bolhosa é a menos freqüente e possui forte associação com doenças hematológicas, sendo também mais comum em membros inferiores⁵. A forma pustular usualmente ocorre em paciente com doença intestinal inflamatória e tende a surgir durante períodos de exacerbações da patologia de base⁵. A forma vegetante (também denominado pioderma granulomatoso superficial) consiste em lesão nodular, ulcerada ou placa localizada, solitária e superficial. A região cervical e a cabeça são as áreas mais acometidas⁵.

Existem duas formas de evolução. A rápida é caracterizada por quadros de inflamação importante, acompanhados de dor, febre e toxemia. Atinge preferencialmente a face e extremidades superiores, principalmente o dorso das mãos. A variante tórpida é de progressão lenta, com lesões mais frequentemente localizadas nos membros inferiores, especialmente nas regiões pré-tibiais. Em crianças, há predomínio da cabeça, áreas genitais e perineais.

Como sintomatologia sistêmica, quando presente, destacam-se febre, mal-estar e mialgias^{1,2}. A artrite, presente em 37% dos casos, tem

padrão variável: reumatoide clássico, assimétrica de membros inferiores ou monoartrite de grandes articulações².

As alterações histopatológicas não são patognômicas^{1,2}. Há edema, necrose, infiltrado inflamatório predominantemente neutrofílico que leva à formação de abscessos e necrose com trombose secundária das vênulas. Em alguns casos, há vasculite necrotizante.

A diagnose é essencialmente clínica, devendo a piodermatite gangrenosa ser diferenciada das úlceras fagedênicas do cancro mole, sífilis terciária, amebíase cutânea, tuberculose cutânea, micobacterioses atípicas, vasculites necrotizantes, halogenodermas, das micoses profundas e do pênfigo vegetante.

Para terapia, emprega-se corticóides com dose inicial de 1 - 2 mg/Kg/dia de prednisona, posteriormente reduzida com a melhora do quadro para dose de manutenção em dias alternados, durando de 4 a 10 semanas. Pode-se utilizar corticóide intralesional nas bordas de lesões isoladas, mas com risco da patergia. Também são usados a Sulfona, Sulfasalazina mesmo na ausência de processo intestinal, metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato ou infliximab^{1,5}. A analgesia potente e permanente é importante. A terapia cirúrgica terá como objetivo apenas a remoção de material necrótico pela possibilidade de patergia, com piora das lesões².

REFERÊNCIAS

1. Sampaio SAP, Rivitti EA. Dermatologia. In: Micoses profundas. 3ª edição. São Paulo; 2007. Artes Médicas. p 863-865.
2. Coelho Luciano Ferreira, Correia Francine Guilherme, Ottoni Fernanda Assis, Santos Flávia Patrícia Sena Teixeira, Pereira Luciana Baptista, Lanna Cristina Costa Duarte. Pioderma gangrenoso: um desafio para o reumatologista. Rev. Bras. Reumatol. 2009;49(3):315-320.
3. Konopka Clóvis Luíz, Padulla Geórgia Andrade, Ortiz Michele Purper, Beck Anderson Kahl, Bitencourt Mariana Rechia, Dalcin Digo Chagas. Pioderma Gangrenoso: um Artigo de Revisão. J. vasc. bras. 2013;12(1):25-33.
4. Bennet ML, Jackson JM, Jorizzo JL, Fleischer Junior AB, White WL, Callen JP. A comparison of typical and atypical forms with an emphasis on time to remission. Case review of 86 patients from 2 institutions. Medicine. 2000;79:37-46.
5. Schadt, C. Pyoderma gangrenosum: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis. 2014. <http://uptodate.com>.
6. Su WP, Davis MP, Weenig RH, Powell FC, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: clinic pathologic correlation and proposed diagnostic criteria. Int J Dermatol. 2004;43:790-800.
7. Schadt, C. Pyoderma gangrenosum: Treatment and prognosis. 2014. <http://uptodate.com>.

O Uso da Laparoscopia Diminui a Taxa de Infecção de Sítio Cirúrgico em Colectectomias?

Gilfred Canuto Pereira¹, Pedro Éder Portari Filho², Thiago Barcellos Annunziata¹, Henrique Donizetti Bianchi Florindo¹, Henrique Simões de Almeida¹, Carlos Roberto Gondim¹

RESUMO

Introdução: A infecção de ferida operatória é uma complicação frequente, relacionada a morbidade, mortalidade e aumento de custos hospitalares. O advento da laparoscopia diminuiu a taxa de infecções em vários tipos de cirurgia. **Materiais e Métodos:** 337 pacientes submetidos a colecistectomia pelas vias laparoscópica (214) e convencional (123) foram seguidos prospectivamente para analisar se a via cirúrgica, sexo, idade, tempo cirúrgico e risco anestésico apresentam relação com infecção de ferida operatória. **Resultados:** Sexo, idade, risco anestésico e tempo cirúrgico não apresentaram correlação com ferida operatória. A via cirúrgica apresentou correlação com infecção, com taxa de 6,5% no grupo convencional x 0,93% no grupo laparoscópico ($p < 0,01$). **Conclusão:** O presente estudo reforça achados prévios que a via laparoscópica diminui a taxa de ISC em colecistectomias e a via aberta é o fator mais relacionado ao desenvolvimento de ISC.

Palavras-chave: infecção de sítio cirúrgico, laparoscopia, minimamente invasiva, complicações pós operatórias, colecistectomia.

The Use of Laparoscopy Decreases the Wound Infection Rate in Cholecystectomy?

ABSTRACT

Introduction: Postoperative wound infection is a usual complication and is associated with morbidity, mortality and also increased hospital costs. The advent of laparoscopic approach decreased the rate of wound infections in many different kinds of surgical procedures. **Materials and Methods:** 337 patients were submitted to either laparoscopic (214) or conventional (123) cholecystectomy and then analyzed prospectively as how the surgical approach, sex, age, time of operation room, ASA Physical Status Classification System were related with the outcome of wound infection. **Results:** There was no association between gender, age, ASA and time of operation room and the development of wound infection. Open cholecystectomy were related with the postoperative infection rate (6,5% x 0,93%; $p < 0,01$). **Conclusion:** This study corroborates previous findings in which laparoscopy decreased the rate of wound infections in cholecystectomies.

Keywords: wound infection, laparoscopy, minimally invasive, postoperative complications, cholecystectomy.

Correspondência

Gilfred Canuto Pereira

HUGG

Rua Mariz e Barros, 775 - Tijuca

20270004 - Rio de Janeiro/RJ

Brasil

E-mail: gilfredcanuto@gmail.com

¹Cirurgião Geral, ex-residente de cirurgia geral do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle. ²Doutor, Professor Adjunto da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro.

1. INTRODUÇÃO

Considera-se infecção de sítio cirúrgico (ISC), toda infecção pós-operatória decorrente da contaminação bacteriana do sítio cirúrgico, durante ou após o ato operatório, capaz de desenvolver-se em até 30 dias após a realização da cirurgia, ou até um ano após, quando o procedimento cirúrgico envolve a colocação de prótese^{1,2}.

A ISC é a terceira infecção hospitalar mais relatada, e representa 14-16% de todas as infecções hospitalares em pacientes agudamente hospitalizados. É considerada também a causa mais frequente de infecção em pacientes cirúrgicos, representando 38% de todos os casos de infecções².

Os pacientes que desenvolvem ISC apresentam morbidez elevada. Ela correlaciona-se positivamente à mortalidade, embora frequentemente não seja a causa mortis².

Isoladamente, o custo do tratamento das ISC no pós-operatório é enorme e pode duplicar o custo de internação. Mesmo infecções de menor gravidade prolongam significativamente a hospitalização e seus custos¹.

As cirurgias foram classificadas segundo o risco de contaminação em limpa, potencialmente contaminada, contaminada e infectada, de acordo com recomendações dos Colégios Americano e Brasileiro de Cirurgias^{3,4,5,6,7}. Entretanto, este trabalho envolve um tipo de cirurgia em que apenas duas situações são possíveis: potencialmente contaminadas, para colecistectomias em pacientes com colelitíase sem sinais de colecistite aguda; e infectadas para pacientes com colecistite aguda ou crônica que apresentem empiema de vesícula.

O risco de ISC após um procedimento cirúrgico é influenciado pelo grau de contaminação intra-operatório². Entretanto, múltiplos fatores podem aumentar o risco de ISC: bacterianos, locais e sistêmicos, como doenças, medicações associadas ou procedimentos cirúrgicos ou endoscópicos.

Neste trabalho, buscou-se avaliar o impacto da técnica laparoscópica em pacientes submetidos a colecistectomias, sobre a taxa de ISC.

2. OBJETIVOS

Objetivo principal: analisar a incidência de ISC em colecistectomias convencionais (CON) e laparoscópicas (CVL).

Objetivos secundários: correlacionar as infecções com o tipo de ferida (potencialmente

contaminada e infectada), idade, status anestésico e tempo cirúrgico.

3. PACIENTES E MÉTODOS

Trata-se de um estudo prospectivo descritivo, sobre a ocorrência de ISC em pacientes consecutivos, submetidos à CON (Grupo 1) ou CVL (Grupo 2), realizadas pelo Serviço de Cirurgia Geral da Clínica Cirúrgica B do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG) da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), no período de agosto de 2010 a novembro de 2013.

Os dados foram analisados de acordo com as informações contidas em fichas de avaliação da evolução da ferida operatória, anexadas ao prontuário de cada paciente e obtidos por um sistema de vigilância epidemiológica de seguimento pós-operatório, realizado pelos médicos residentes e cirurgiões do Serviço de Cirurgia Geral da Clínica Cirúrgica B, no ambulatório de egressos/pós-operatório.

Os pacientes em período pós-operatório, quando internados, foram avaliados por meio de um sistema de busca ativa, onde se verificou o estado da ferida operatória e outras queixas relacionadas ao ato cirúrgico ou infecções associadas. Na ocasião da alta, o paciente recebeu todas as recomendações necessárias para o cuidado adequado da ferida operatória, assim como orientação para retornar ao ambulatório de egressos/pós-operatório num período de 07 dias de pós-operatório, onde foi avaliado o estado da ferida operatória, retirada dos pontos cirúrgicos nos casos indicados com orientação para novo retorno com 14 dias de pós-operatório. Todos os pacientes foram orientados a retornar ao ambulatório caso apresentassem febre, sinais de inflamação ou presença de secreção purulenta no local da ferida operatória. Em caso de secreção purulenta ou suspeita, foram enviadas amostras para cultura e antibiograma.

Os critérios utilizados neste estudo para verificação de positividade para ISC: presença de secreção purulenta e sinais de inflamação.

Critérios de inclusão para participação neste estudo: ser paciente submetido à CON ou CVL no período de 29 de Agosto de 2010 a 28 de Novembro de 2013.

Os critérios de exclusão, que impediram a participação neste estudo: paciente submetido a procedimento cirúrgico recente, conversão de

laparoscópica para convencional, perda de seguimento e não assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

Os fatores de risco analisados neste estudo são: sexo, idade, tempo cirúrgico, ASA, tipo de ferida e via cirúrgica (CON e CVL).

A utilização de antibioticoterapia profilática foi realizada com Cefazolina, 2g intravenosa, dose única, na indução anestésica. Caso o procedimento cirúrgico se prolongasse por mais de 3 horas, nova dose era realizada, mas suspenso ao término da cirurgia. Com exceção dos pacientes que apresentaram infecção ativa da vesícula biliar (colecistite aguda), todos os pacientes receberam dose única de antibiótico na indução anestésica ou dose complementar no intra-operatório, sem nenhuma dose no período pós operatório.

As colecistectomias foram classificadas segundo o risco de contaminação em potencialmente contaminada, para aquelas sem sinais de colecistite aguda, e infectada, para pacientes com colecistite aguda^{3,4}.

Para todos os pacientes que necessitaram de tricotomia, esta foi realizada imediatamente antes do procedimento, sem utilização de lâminas, com dispositivo apropriado para este fim.

O tempo cirúrgico foi classificado conforme as recomendações do *The National Nosocomial Infections Surveillance* (NNSI), que em seu score de risco para ISC considera o tempo superior a 120 minutos para o procedimento como fator de impacto¹⁸.

O risco anestésico foi classificado nas categorias da American Society of Anesthesiologists (1962): ASA I - pacientes sem transtornos orgânicos, fisiológicos, bioquímicos ou psicológicos. A enfermidade que necessita de intervenção é localizada e não gera transtornos sistêmicos;

ASA II - o paciente apresenta pequenos ou moderados transtornos gerais, seja pela enfermidade sob intervenção ou outra; ASA III - paciente com doença severa, com limitação funcional¹.

Embora não exista randomização na amostra, não houve seleção de via cirúrgica. Todos os casos foram consecutivos, e a indicação da escolha da tática cirúrgica ocorreu de acordo com a preferência do cirurgião responsável.

Para verificar a associação entre as variáveis de interesse e infecção, foi proposto o teste Exato de Fisher. Para estimar o Odds Ratio bruto e ajustado, foi utilizado o método de regressão logística exata simples e múltipla, descrito por Cox (1970). A análise foi realizada com o auxílio do software R. O nível de significância foi de 0,05.

4. RESULTADOS

4.1. Análise da Amostra

O total de pacientes operados foi 381. Foram excluídos 17 pacientes por conversão e 27 por perda de seguimento. A amostra, então, apresenta 337 pacientes. Destes, 123 (36,5%) foram submetidos à colecistectomia convencional e 214 (63,5%) à colecistectomia videolaparoscópica (Tabela 1).

Quanto a idade, tanto o Grupo 1, quanto o Grupo 2 predominou a faixa etária menor que 60 anos, e a grande maioria pertencia ao sexo feminino (Tabela 1). Não houve diferença entre os grupos em relação a sexo e idade.

Quanto tempo cirúrgico, a maioria dos pacientes, em ambos os grupos, apresentaram tempo superior a duas horas (Tabela 1).

A taxa global de infecção da amostra foi de 2,9%. O Grupo 1 apresentou a taxa de 6,5%, enquanto o Grupo 2 apresentou 0,9% (Tabela 1).

Tabela 1. Características dos Grupos

	Convencional (1) 123 (36,5%)		CVL (2) 214 (63,5%)		Valor de p
	< 60	>= 60	< 60	>= 60	
Idade	80 (65,04%)	43 (34,96%)	148 (69,16%)	66 (30,84%)	0,47
Sexo	Masc 15 (12,2%)	Fem 108 (87,8%)	Masc 24 (11,21%)	Fem 190 (88,79%)	0,86
T.Cirúrgico	>120 minutos 72 (58,4%)	< 120 minutos 51 (41,46%)	Não 147 (92,5%)	Sim 12 (7,5%)	0,73
Grau de Cont.	PC 119 (96,75%)	Infectadas 4 (3,25%)	PC 207 (96,7%)	Infectadas 7 (3,27%)	0,99
ASA	I 68 (55,28%)	II 55 (44,72)	I 105 (49,07%)	II 109 (50,93%)	0,31
Taxa Global de Infecção	8 (6,5%)		2,09		

4.2 Análise dos Fatores de Risco

4.2.1. Idade

Para esta avaliação, foi utilizado a idade de 60 anos como corte para formar dois grupos: até 60 e maiores de 60 anos. A análise global demonstra que, independente da via cirúrgica utilizada, os pacientes menores que 60 anos foram maioria (228 x 109) e não houve significância estatística para infecção, com maior taxa no grupo com idade inferior a 60 anos (3,07% x 2,75%; $p=0,99$).

Entre os pacientes com idade inferior a 60 anos, a taxa de infecção foi de 6,25% no grupo convencional x 1,35% no grupo laparoscópico ($p=0,05$). Nos pacientes com idade superior a 60 anos, a taxa de infecção foi 6,98% x 0% ($p=0,06$).

4.2.2 - Sexo

Quanto ao sexo, 288 pacientes eram do sexo feminino (88,4%) e 39 do sexo masculino (11,6%). Na análise global, a taxa de infecção entre mulheres foi de 3,36% e nenhum caso foi reportado no sexo masculino ($p = 0,61$).

No grupo laparoscópico, não houve nenhum caso entre homens e uma taxa de infecção de 1,05% entre as mulheres ($p=0,99$). No grupo convencional, a taxa de infecção entre mulheres foi de 7,41%. Entretanto, não houve diferença estatística entre os grupos.

4.2.3. Tipo de Ferida Operatória

Na análise global, dos 337 pacientes, ape-

nas 11 (3,3%) apresentavam colecistite aguda, e nenhum destes pacientes evoluíram com infecção de ferida operatória. Não houve significância estatística ($p=0,99$).

4.2.4. ASA

O grupo convencional apresentava 55,28% de pacientes classificados como ASA 1 e 44,72% ASA 2. Nenhum paciente ASA 3 foi documentado.

A taxa de infecção global foi de 4,05% entre os pacientes ASA 1 e 1,83% entre os pacientes ASA 2 ($p=0,34$). Não houve significância estatística na taxa de infecção entre pacientes ASA 1 e 2 no grupo convencional ($p=0,29$) e laparoscópico (0,99).

4.2.5. Tempo Cirúrgico

Para o estudo do tempo de internação, a amostra foi dividida em dois grupos: até 120 minutos e tempo superior a 120 minutos.

No grupo com tempo inferior a duas horas, a infecção apresentou taxa global de 4,17% enquanto nos pacientes com tempo superior, 2,07% ($p=0,34$).

No grupo laparoscópico, os dois casos de infecção pertenciam a pacientes com tempo inferior a duas horas ($p=0,19$), enquanto o grupo convencional apresentou maior taxa no grupo com menor tempo cirúrgico 7,84 x 5,56 ($p=0,72$) (Tabela 2).

Tabela 2. Tempo Cirúrgico x Infecção

Tempo Cirúrgico	Infecção		Total
	Sim	Não	
Até 2 horas	138 (95,83%)	6 (4,17%)	144
> 2 horas	189 (97,93%)	4 (2,07%)	193
Total	327	10	337
Valor p	0,34		

4.2.6. Via Cirúrgica

Quanto a via cirúrgica utilizada, o grupo laparoscópico apresentou 214 pacientes, enquanto os pacientes submeti-

dos a colecistectomia convencional totalizaram 123. A taxa de infecção foi maior no grupo 1: 6,5 % x 0,93 % ($p < 0,01$) (Tabela 3).

Tabela 3. Infecção x Via Cirúrgica

Cirurgia	Infecção		Total
	Sim	Não	
Convencional	115 (93,5%)	8 (6,5%)	123
CVL	212 (99,7%)	2 (0,93%)	214
Total	327	10	337
Valor p	<0,01		

5. DISCUSSÃO

A infecção de ferida operatória apresenta três grupos de fatores de risco bem identificados: bacterianos, relacionados ao local da ferida e relacionados ao paciente¹. Neste estudo, a padronização do tipo de cirurgia possibilita a avaliação dos fatores de risco relacionados ao paciente de maneira mais acurada, bem como comparar os dois métodos tradicionais para sua realização: a colecistectomia laparotômica e videolaparoscópica.

O advento da laparoscopia também trouxe surtos de ISC por micobactéria de crescimento rápido (MRC), que são relatados em todo o mundo há mais de 20 anos. As infecções por esse grupo de bactérias foram associadas às falhas no processo de limpeza dos instrumentais e dispositivos médicos. A partir de 2005, vários surtos de ISC por MCR foram descritos em diferentes estados brasileiros²⁴. Entretanto, nenhum paciente deste estudo apresentou infecção por MRC.

A proporção entre os sexos e a faixa etária da amostra é compatível com os achados da literatura. Cálculos biliares são mais comuns em mulheres e aumentam em incidência com a idade¹.

Embora idade possa ser considerada um fator de risco para infecção de ferida operatória, os achados não corroboram esta hipótese^{1,8}. O declínio progressivo da imunidade celular e humoral observado nos pacientes idosos faz com que estes indivíduos sejam, aparentemente, mais suscetíveis a complicações pós-operatórias, particularmente às complicações sépticas, mas na prática clínica da colecistectomia, não há aumento significativo de infecção^{9,10}. Tanto para a via convencional quanto a laparoscópica, não houve diferença significativamente estatística para validação desta hipótese. Pinto Bravo et al, em um trabalho que incluiu 104 pacientes com mais de 60 anos submetidos a cirurgia abdominal, observou que não houve diferença significativa nos índices de infecção da ferida ou da cavidade operada após cirurgias limpas e potencialmente contaminadas, quando comparadas

com os pacientes jovens. No entanto, quando a cirurgia era primariamente contaminada ou infectada, estes índices foram duas vezes maiores após os 60 anos, e, após os 70 anos, 50% dos pacientes evoluíram com infecção cirúrgica⁹.

A literatura aponta uma taxa de infecção para cirurgias infectadas superior a 27%¹. Especificamente para colecistite aguda, a taxa de infecção varia de 5,2 a 50%, segundo o *Japanese Evidence Based Clinical Practice Guidelines e International Tokyo Guidelines*^{10,11,12}. Apesar de tratar-se de cirurgias infectadas, não observamos nenhum caso de infecção de sítio cirúrgico em pacientes com colecistite aguda, ressaltando que houve poucos casos nesta casuística.

Pacientes diabéticos possuem risco aumentado de desenvolver todos os tipos de complicações decorrentes de infecções, e possuem duas a três vezes mais chances de desenvolver ISC do que pacientes não diabéticos^{13,14}. Entretanto, neste trabalho optamos por seguir os fatores de risco do score do *The National Nosocomial Infections Surveillance* (NNSI) e utilizamos o Sistema de Classificação da Sociedade Americana de Anestesiologia (ASA), que engloba as comorbidades do paciente de maneira mais abrangente. Entretanto, os pacientes desta casuística, por se tratar de um grupo submetido a cirurgias eletivas, encontravam-se compensados e foram pontuados, no máximo, como ASA II.

Vários trabalhos demonstram, em apendicectomias, como principal vantagem da via laparoscópica a diminuição acentuada do risco de ISC^{16,17,18,19}.

Mesmo para outros tipos de cirurgia abdominal, esta diminuição de risco é considerável: Imai et al, em um trabalho com 1675 pacientes submetidos a cirurgia colônica e gástrica, demonstrou uma taxa de infecção 40% e 75% menor para a via laparoscópica em relação a aberta para estes tipos de cirurgia, respectivamente²⁰. Kiran et al, em um estudo envolvendo apenas cirurgia color-

retal, com 10979 pacientes, também demonstrou uma diminuição significativa da taxa de infecção no grupo laparoscópico¹⁹. Mesmo trabalhos envolvendo histerectomias laparoscópicas demonstraram redução significativa da taxa de infecção de feridas¹⁶.

Estes achados em vários tipos de cirurgia abdominais, desde as classificadas como limpas até infectadas, remete a achados semelhantes na colecistectomia. Rizzo et al, em um trabalho com 3731 pacientes submetidos a CON e CVL, encontrou uma taxa de redução de risco para infecções nosocomiais de 50% no grupo laparoscópico¹⁶. Este achado envolve, além de infecção de ferida, infecções do trato urinário e respiratório¹⁶.

Mais recentemente, outros estudos tem questionado o papel da hipercapnia, oxigenação tecidual e influência genética sobre o risco de ISC^{25, 26, 27}.

Um estudo recente, contendo informações genealógicas de 4 gerações de famílias em Utah - Estados Unidos, demonstrou uma contribuição genética de susceptibilidade a ISC, embora não defina quais genes estão envolvidos. O risco relativo permaneceu elevado mesmo para parentes de terceiro grau ($p=0,029$), o que apoia uma predisposição genética para aquisição de ISC²⁵.

Uma meta-análise avaliou o impacto da fração inspirada de oxigênio (FiO₂) durante o ato cirúrgico. Em 9 ensaios envolvendo 5.103 pacientes, a incidência da ISC caiu de 14,1% com FiO₂ normais para 11,4% , com alta FiO₂; risk ratio 0,77 (IC de 95%, 0.59-1.00). Para cirurgias retais, a incidência diminuiu de 19,3% para 15,2%; risk ratio 0,78 (IC de 95 %, 0.60-1.02)²⁶.

Um estudo randomizado avaliou a influência da hipercapnia na redução do risco de ISC em cirurgias de cólon. 1215 pacientes foram divididos em dois grupos: PCO₂ de aproximadamente 35 e 50 mmHg. Os achados do trabalho foram desapontadores, e os autores estimulam outras estratégias para reduzir o risco de ISC²⁷.

Nos EUA, o *The National Nosocomial Infections Surveillance* (NNSI) possui um extenso banco de dados sobre ISC em vários procedimentos cirúrgicos. O NNSI desenvolveu um índice de risco de ISC baseado no tempo cirúrgico, ASA e clas-

sificação da cirurgia. Vários estudos baseados em seus dados demonstraram redução das taxas de infecção para via laparoscópica em cirurgias abdominais^{8,18}. Especificamente para colecistectomias, a técnica era utilizada em 59% dos pacientes em 1992 e aumentou para 79% em 1999. Neste período, houve redução significativa da taxa de infecção para este tipo de cirurgia.⁸ Esta diminuição levou a instituição a alterar seu protocolo de risco de infecção de ferida operatória, e a via convencional passou a ter um peso maior no cálculo do risco para esta condição¹⁸.

Além de diminuir o tempo de internação hospitalar, o tempo de recuperação a atividades habituais e apresentar menor dor pós operatória^{1,8}, a via laparoscópica parece apresentar um impacto menor na função imune do paciente em relação a técnica aberta^{21,22}. Em um modelo experimental com camundongos, observou-se que o grupo submetido a laparotomia apresentou a fagocitose macrófago mediada prejudicada, com maior taxa de infecção, enquanto aqueles submetidos a laparoscopia preservaram a capacidade bactericida dos seus macrófagos²². Em suínos, os resultados também são semelhantes, com menor prejuízo na imunidade celular na cirurgia laparoscópica²³. Estes resultados também foram descritos em humanos²¹. Os mecanismos envolvidos nestes resultados não estão claros, mas a rápida recuperação no pós operatório imediato parece estar envolvida com a preservação da resposta imune²¹.

Neste estudo, a taxa de infecção para pacientes submetidos a CVL foi de 0,93%, enquanto a CON foi de 6,5% ($p<0,01$; OR 7,9; IC 1,4-70,8 na análise multivariada, Tabela 4). Os achados são compatíveis com os estudos já citados. O uso da laparoscopia em relação a cirurgia aberta foi reportado como o maior fator relacionado ao desenvolvimento de ISC não só para cirurgia do trato biliar^{8,24} como também para cirurgias do aparelho digestivo de um modo geral^{18,19,20}. Possivelmente, a evolução das técnicas minimamente invasivas, com incisões menores, apresenta menor superfície de exposição a patógenos e reduz a manipulação do sítio cirúrgico, resultando em menor incidência de infecções.

Tabela 4. Regressão logística

Váriavel	Efeito	Regressão Logística Exata Bruta				Regressão Logística Exata Ajustada ¹				Regressão Logística Exata Ajustada ²			
		Odds Ratio Bruto	IC 95%	Valor de p		Odds Ratio Ajustado ¹	IC 95%	Valor de p		Odds Ratio Ajustado ²	IC 95%	Valor de p	
Grupo	aberta vs cvl	7,33	1,43	71,99	0,01	7,15	1,39	70,45	0,01	7,19	1,40	70,80	0,01
classif	2 vs 1	*	*	*	*	*	*	*	*	----	----	----	----
asa	1 vs 2	2,26	0,51	13,76	0,38	2,08	0,46	12,91	0,47	2,10	0,46	13,01	0,46
OR	1 vs 2	2,05	0,48	10,07	0,42	2,31	0,53	11,59	0,33	2,21	0,50	11,07	0,37

¹Ajustado por: grupo, classif, asa e OR

²Ajustado por: grupo, classif, asa e OR

* Os valores não foram possíveis de se calcular devido a problemas de função de verossimilhança monótona, casos de separação completa ou quase-completa (Albert e Anderson, 1984).

6. CONCLUSÃO

A infecção de ferida operatória é uma complicação frequente e incrementa as taxas de

permanência hospitalar e morbidade. O presente estudo reforça achados prévios que a via laparoscópica diminui a taxa de ISC em colecistectomias.

REFERÊNCIAS

- Sabiston JR, David C, Townsend, MC, Beauchamp, RD. SABISTON - Tratado de Cirurgia, 2 vol. 17ª Edição. ELSEVIER, 2005. pp. 182-200.
- Way WL, Doherty GM. Cirurgia - Diagnóstico e tratamento. 11ª. Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. pp. 5-30.
- Ferraz EM. Controle de infecção hospitalar. Resultados de um estudo prospectivo de dez anos em um hospital universitário do Recife. 1987. [tese para Prof. Titular da Disciplina de Técnica Cirúrgica e Anestesia].
- Ferraz EM. Infecção da ferida na Cirurgia do Aparelho Digestivo. Tese apresentada para provimento da vaga de Prof. Titular da Cirurgia Abdominal do CCS da UFPE, 1990.
- Altemeier WA, Burke JF, Pruitt BA, Sandusky WR. Manual on control of infection in surgical patients of the American College of Surgeons. Philadelphia J P Lippincott, 1976.
- Ferraz EM. Incidência e custo das infecções; classificação das feridas segundo a etiologia e o risco de infecção. In: Ferraz EM, ed. Manual de controle da infecção em cirurgia do Colégio Brasileiro de Cirurgiões, São Paulo, Editora Pedagógica Universitária, 1982. pp. 9-15.
- Ferraz EM. Manual de Controle de Infecção em Cirurgia do Colégio Brasileiro de Cirurgiões, São Paulo, Editora Pedagógica Universitária Ltda, 1982.
- Richards C, Edwards J, Culver D, Emori TG, Tolson J, Gaynes R. Does using a laparoscopic approach to cholecystectomy decrease the risk of surgical site infection? *Ann Surg.* 2003;237:358-62.
- Bravo Neto, Guilherme Pinto; Bravo, Tania Pinto; Marques, Orlando. Postoperative infection in the aged patient. *Ars cvrandi;* 19(9): 83-4, 87-8; out. 1986.
- Fujii, Takehiro; Kato, Hiroyuki; Suzuki, Makoto; Noguichi, Takashi; Isaji, Shuji. Is it possible to predict the development of an incisional surgical site infection and its severity after biliary tract surgery for benign disease? *J Hepatobiliary Pancreat Sci* (2012) 19:389-396
- Takada T, Nimura Y, Hirata K, Kawarada Y, Yasuda H, Yamashita Y, et al. Evidence based clinical practice guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis. 1st ed. Tokyo: IGAKU TOSHO SHUPPAN; 2005.
- Hirota M, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Miura F, Hirata K, et al. Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14:78-82
- Kerr KJ, Furnary AP, Grukemeier GL, Bookin S, Kanhere V, Starr A. Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1997; 63(2):356-361.
- Pomposelli JJ, Baxter JK 3rd, Babineau TJ, et al. Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* Mar-Apr, 1998 22(2):77-81.
- Poveda, Vanessa De Brito; Galvão, Cristina Maria; dos Santos, Cláudia Benedita. Fatores Predisponentes à Infecção de Sítio Cirúrgico em Gastrectomias. *Acta Paulista de Enfermagem*, 2005, Vol.18 (1), p.31.
- Brill, Andrew; Ghosh, Kathakali; Gunnarsson, Candace; Rizzo, John; Fullum, Terrence; Brossete, Maxey Stephen Brossette. The effects of laparoscopic cholecystectomy, hysterectomy, and appendectomy on nosocomial infection risks.
- Fullum TM; Ladapo JA; Borah BJ; Gunnarsson CL. Comparison of the clinical and economic outcomes between open and minimally invasive appendectomy and colectomy: evidence from a large commercial payer database. *Surg Endosc;* 24(4): 845-53, 2010

- Apr.
18. Gaynes RP, Culver DH, Horan TC, Edwards JR, Richards C, Tolson JS. Surgical site infection (SSI) rates in the United States, 1992–1998: the National Nosocomial Infections Surveillance System basic SSI risk index. *Clin Infect Dis.* 2001;33: Suppl S69-77.
 19. Kiran, Ravi P; El-Gazzaz, G Hussein; Vogel, Jon D; Remzi, FH. Laparoscopic Approach Significantly Reduces Surgical Site Infections after Colorectal Surgery: Data from National Surgical Quality Improvement Program. *Journal of the American College of Surgeons.* Volume 211, Issue 2 , Pages 232-238, August 2010.
 20. Imai E, Ueda M, Kanao K, Kubota T, Hasegawa H, Omae K, et al. Surgical site infection risk factors identified by multivariate analysis for patient undergoing laparoscopic, open colon, and gastric surgery. *Am J Infect Control*, 2008;36: 727-31.
 21. Redmond HP, Watson RW, Houghton T, et al. Immune function in patients undergoing open vs laparoscopic cholecystectomy. *Arch Surg.* 1994; 129:1240-1246.
 22. Shun Gen Huang, Yi Ping Li, Qi Zhang, H Paul Redmond, Jiang Huai Wang, Jian Wang. Laparotomy and laparoscopy diversely affect macrophage-associated antimicrobial activity in a murine model. *BMC Immunol.* 2013; 14: 27. Published online 2013 June 20. doi: 10.1186/1471-2172-14-27.
 23. Nguyen NT, Luketich JD, Schatz S, et al.: Effect of open and laparoscopic surgery on cellular immunity in a swine model. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*1999, 9:176-180.
 24. Cabral DB. *Micobactéria não tuberculosas em cirurgia: desafio passível de enfrentamento no Brasil [dissertação].* Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Escola de Enfermagem; 2010.
 25. James P. Lee; Harriet W. Hopf; Lisa A. Cannon-Albright. Empiric evidence for a genetic contribution to predisposition to surgical site infection. *Wound Repair and Regeneration* [1067-1927] 2013,vol:21 iss:2 pg:211 -215.
 26. Hovaguimian, F; Lysakowski C.; Elia N.; Tramer, M. R. Effect of Intraoperative High Inspired Oxygen Fraction on Surgical Site Infection, Postoperative Nausea and Vomiting, and Pulmonary Function: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesthesiology*, 119:303Y316, 2013.
 27. Akça O., Kurz A., Fleischmann E., Buggy D., Herbst F, Stocchi L, Galandiuk S, Iscoe S. Hypercapnia and surgical site infection: a randomized trial. *British Journal of Anaesthesia* 111 (5): 759-67, 2013.

Endocardite Infecçiosa em Válvula Nativa: Relato de Caso

Hermes Luis Onate Rosado¹, Oscar Fernando Narvaez Gómez¹, Max Kopti Fakoury², Wilfrido José Padilla Arenilla³, Guillermo Alberto Siado Camargo³, Isis Divianis Gonzalez Polanco³, Emil Gonzalez Montiel³, Frank Quiroz Charris³, Luísa Nogueira⁴

RESUMO

Introdução: A endocardite infecciosa (EI) é definida como infecção, usualmente bacteriana, do endotélio que recobre as paredes internas e valvas do coração. Estatisticamente a população com mais predisposição são os homens com uma relação 1,7/1 com relação às mulheres. As manifestações clínicas são diversas o que dificulta o diagnóstico e retarda o tratamento, apresentado várias complicações cardíacas, sistêmicas, imunes e vasculares. Os fatores de risco para endocardite infecciosa são a cardiopatia estrutural, uso de drogas injetáveis ilícitas, doenças valvulares degenerativos e dispositivos intracardíacos. A endocardite de válvula nativa corresponde a 50-55% e em válvulas protéticas em 16 - 30 % dos casos com maior risco durante os primeiros 6 a 12 meses após troca valvar. A febre é o sintoma mais frequente presente em 95% dos casos. Os microrganismos que frequentemente acometem as valvas cardíacas são estafilococcus aureus, estreptococos viridans, enterococcus e os do grupo HACEK. O diagnóstico de EI é feito com a clínica do paciente, estudos de imagem, exame de sangue e com a histopatologia. Os critérios de Duke são usados para fazer o diagnóstico. **Objetivos:** Descrever um caso de Endocardite Infecçiosa e fazer uma breve revisão da literatura. **Conclusão:** Relatamos um caso de endocardite infecciosa de válvula nativa com hemocultura positiva para estafilococo coagulase negativo. A incidência da infecção valvular por este microrganismo é pouco frequente sendo responsável por até 6% dos casos. Lembrar as múltiplas apresentações clínicas com a diversidade dos sintomas da endocardite infecciosa, já que muitas vezes pode apresentar-se com febre sem foco infeccioso visível, dificultando o diagnóstico e aumentando o risco de complicações e morte. É importante conhecer os critérios diagnósticos para oferecer um tratamento oportuno e reduzir o risco e complicações.

Palavras-chave: endocardite, critérios de Duke, válvula nativa, ecocardiografia.

Infective Endocarditis in Native Valve: A Case Report

ABSTRACT

Introduction: The infective endocarditis (IE) is defined as an infection, usually bacterial, of the endothelium that covers the inner walls and heart valves. Statistically the proportion are men with a ratio 1.7/1 with regard to women. Clinical manifestations are various that complicate the diagnosis and net cud the treatment permitting various heart, systemic, immune and vascular complications. Risk factors for infective endocarditis are the structural heart disease, use of

Correspondência

Hermes Luis Onate Rosado
Rua das Laranjeiras 243/404 -
Laranjeiras
22240-004 - Rio de Janeiro/RJ
Brasil
E-mail: hermes-dr25@hotmail.com

¹Pós graduandos de Clínica Médica da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO). ²STAFF de Clínica Médica do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle. ³Pós graduandos de Clínica Médica do Instituto de Pós graduação Médica Carlos Chagas. ⁴Acadêmica de Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).

illicit injectable drugs, degenerative valvular disease and intracardiac devices. In the case of native valve endocarditis it occurs in 50-55% of the cases and in the prosthetic valve 16 - 30% at highest risk during the first 6 to 12 months after the valve replacement. Fever is the most common symptom present in 95% of cases. Microorganisms often manifested in cardiac valves are staph aureus, viridans streptococci, enterococci and the HACEK group. The infective endocarditis diagnosis is made with the patient's clinical, imaging studies, blood test and histopathology. The Duke criteria is used to make the diagnosis. **Objectives:** To describe a case of infective endocarditis and make a brief review of the literature. **Conclusion:** We report a case of infective endocarditis of native valve with positive blood cultures for coagulase negative staphylococci. The incidence of valvular infection by this organism is uncommon being responsible up to 6% of cases of endocarditis. Remember the multiple clinical presentations with the diversity of the symptoms of infective endocarditis as they often only can present with fever without visible focus of infection, making diagnosis difficult and increasing the risk of complications and death. It is important to know the diagnostic criteria to provide timely treatment and reduce the risk of complications.

Keywords: endocarditis, Duke criteria, native valve, echocardiography.

INTRODUÇÃO

A endocardite infecciosa (EI) é uma patologia que consiste em um processo infeccioso que atinge o endotélio cardíaco, acometendo mais precisamente as válvulas cardíacas. É uma doença complexa e grave, com grande espectro de manifestações clínicas, de difícil diagnóstico e tratamento, podendo apresentar múltiplas complicações cardíacas, sistêmicas, imunes e vasculares¹.

Apesar dos avanços em estratégias preventivas no uso de antimicrobianos e nos métodos diagnósticos por imagem, a incidência de EI permanece constante. Nos países desenvolvidos, a incidência da endocardite varia de 2,6 a 7,0 casos por 100.000 na população por ano, com taxas maiores em idosos². Apresenta alta morbimortalidade mesmo quando tratada mortalidade varia de 20 a 30%, alcançando taxas de até 40% em um ano, tem necessidade de acompanhamento multiprofissional e é extremamente onerosa para o Sistema de Saúde^{1,3}.

As condições predisponentes são a cardiopatia congestiva, uso de drogas injetáveis ilícitas, doença valvular degenerativa e dispositivos intracardíacos. Dos casos de endocardite, 16 a 30 % envolvem válvulas protéticas, com maior risco durante os primeiros 6 a 12 meses após a troca valvar. A cardiopatia reumática é um fator de risco em países em desenvolvimento. Cerca de 2/3 dos pacientes com EI apresentam fatores de risco para aquisição desta infecção.

Os microrganismos causadores variam entre os tipos clínicos de endocardite em função das diferentes portas de entrada. Na endocardite da valva nativa (EVN) *Streptococcus Viridans*, *Stafilococos* e organismos (HACEK) (*Haemophilus* spp. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* e *Kingella kingae*), entram na corrente sanguínea pela via oral, cutânea e do trato respiratório. O *Streptococcus gallolyticus* se origina do intestino.

Os enterococos são normalmente do trato geniturinário. A EVN associada a cuidados de saúde, frequentemente causada por *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulase negativos* (CoNS) e enterococo pode ter um início hospitalar (55%) ou na comunidade (45%) em pacientes que tiveram contato extenso com o sistema de saúde nos últimos 90 dias.

A endocardite que ocorre entre os usuários de drogas IV, em especial naquela que envol-

ve a valva tricúspide, é comumente causada pelo *S. aureus* (com frequência, é uma cepa meticilina resistente). A infecção de válvulas esquerdas entre usuários de drogas IV é provocada pelas *Pseudomonas aeruginosa*, *Cândidas*, *Bacillus*, *Lactobacilos* e *Corynebacterium* além dos microrganismos habituais da endocardite.

Cerca de 5 a 15 % dos casos de endocardite apresentam culturas negativas e de um terço a metade desses casos são causados pela exposição prévia aos antibióticos. Os restantes dos casos representam infecção por organismos fastidiosos, como as bactérias nutricionalmente variantes *Bartonella* spp, *Brucella* spp, Organismos HACEK².

RELATO DE CASO

Paciente masculino de 57 anos de idade, negro, natural de Rio de Janeiro, com quadro clínico de cinco dias de evolução consistente em dor abdominal tipo cólica intermitente, início gradual, intensidade moderada, sem irradiação associada a mudanças no hábito intestinal caracterizado por constipação alternada com episódios de diarreia aquosa. Além disso, relatou diminuição no volume urinário (oligúria) e urina de coloração amarelada (co-úria). Negando febre, vômitos ou emagrecimento.

Antecedentes pessoais HAS tratada com HCTZ 25 mg vo x dia, Losartana 50 mg 2x/dia, Anlodipino 10 mg x dia, Atenolol 25 mg 1x/dia, sinvastatina 40 mg vo x dia, AAS 100 mg vo x dia; DM 2 diagnosticado há 1 mês tratado com Insulina NPH 22U pela manhã e 12 U à noite; AVE isquêmico há 1 mês e síndrome vertiginosa tratada com flunarizina 10 mg vo x dia. Insuficiência Mitral, tricúspide e aórtica leve, Hipertrofia do VE, Disfunção diastólica do VE, imagem vegetante em válvula mitral (Ecocardiograma transtorácico Abril 2014). Etilista de fermentados (20 garrafas/fim de semana). Parou de beber após episódio de AVE.

Antecedentes familiares: Mãe falecida aos 43 anos de infecção por tétano; apresentava HAS. Pai falecido aos 69 anos, por edema agudo de pulmão; apresentava HAS. Avós materna e paterna com DM 2.

Ao exame físico: paciente hemodinamicamente estável, Desidratado (1+/4), hipocorado (1+/4), icterico (2+/4), aparelho cardiovascular RCR em 2T, B1 hipofonética; sopro sistólico mitral (3+/6) com irradiação para linha axilar ante-

rior; sopro aórtico sistólico (2+/6), abdômen peristáltico sem sinais de irritação peritoneal, exame neurológico teste de Romberg (+), instabilidade postural, Força, tônus, sensibilidade, reflexos e coordenação preservados.

Foram solicitados exames evidenciando aumento das escórias nitrogenadas, hiper-

calemia, hiponatremia, hiperbilirrubinemia a expensas da direta, enzimas canaliculares elevadas e anúria. Paciente desenvolve injúria renal aguda AKIN 3 e hipercalemia com mudanças eletrocardiográficas (Figura 1) requerendo tratamento com hemodiálise (7 sessões).

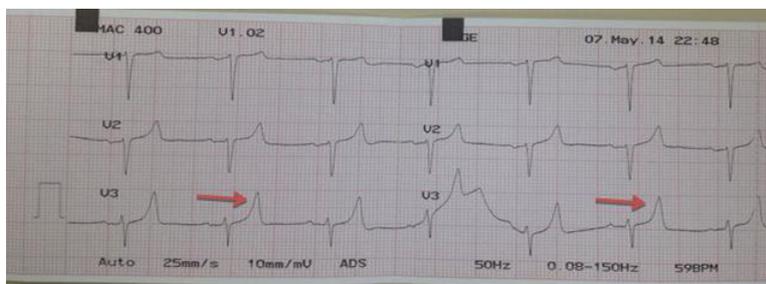


Figura 1. ECG mostrando ondas T apiculadas por Hipercalemia

Foram feitas radiografia de Tórax, urinocultura e hemocultura sendo esta última positiva para estafilococos coagulasa negativa, se realiza novo Ecocardiograma Transtorácico evidenciando “lesão vegetativa em folheto anterior da valva mitral (face atrial), em comparação com o ECO de abril de 2014 houve piora da insuficiência mitral, que hoje é grave”. São evidenciadas ao exame físico lesões de Janeway (Figuras 2 e 3) e hemor-

ragias em estilha (Figuras 4 e 5) pelo que se fecha o diagnostico de Endocardite infecciosa, se decide continuar tratamento com tazocín, é solicitado parecer da infectologia concordando com a terapia e sugerem manter pelo menos 6 semanas. Paciente evoluiu satisfatoriamente, realizado Ecocardiograma transestomáxico onde não se visualizou vegetação. ECO transtorácico controle mostrou diminuição da vegetação.



Figuras 2 e 3. Manchas de Janeway



Figuras 4 e 5. Hemorragias em estilha

DISCUSSÃO

A endocardite infecciosa é uma infecção usualmente bacteriana da superfície endocárdica do coração⁴. A incidência de EI em pacientes internados nos hospitais de Philadelphia é de 11,6 casos por 100.000 pessoas/ano, em Minnesota a incidência é de 5 a 7 casos por cada 100.000 pessoas durante o ano 2000⁵. Em pacientes usuários de drogas endovenosas a incidência é de 150 a 2000 por cada 100.000 pessoas por ano⁵.

As manifestações clínicas são inespecíficas e resultam da presença de vegetações compostas por plaquetas, fibrina e microrganismos. Essas vegetações podem determinar perfuração de folhetos valvares, destruição de cordas tendíneas, ruptura de seios aórticos e fenômenos tromboembólicos. A presença de sopros cardíacos, principalmente diastólicos, na presença de febre é uma indicação da realização de ecocardiografia para descartar endocardite.

Constituem fatores de risco para essa infecção lesões valvares prévias, próteses cardíacas, cateteres intravasculares, procedimentos dentários, cirurgias urológicas, ginecológicas e gastrointestinais, envolvendo mucosas. A evolução da doença depende do agente etiológico. Geralmente, infecções por *Staphylococcus aureus*, estreptococos do grupo B ou bacilos gram-negativos costumam ser mais agressivas. Por outro lado, estreptococos alfa-hemolíticos, enterococos e fungos costumam apresentar um curso mais indolente⁹. Nosso paciente apresentou como fatores de risco uma cardiopatia estrutural prévia e o microrganismo isolado na hemocultura foi estafilococos coagulasa negativo.

Em países desenvolvidos, há um aumento da incidência de infecções por *Staphylococcus*

aureus, como consequência de infecções nosocômicas e uso de drogas endovenosas, suplantando os estreptococos como agentes mais comuns⁷.

Os pacientes podem apresentar febre, calafrios, dor articular, mialgias, sudorese noturna e anorexia. Esses sintomas refletem a liberação de mediadores inflamatórios comuns às infecções, tais como fator de necrose tumoral alfa e Interleucinas. Manifestações clínicas hemorrágicas como petéquias e hemorragia gengival podem estar presentes além de fenômenos embólicos cerebrais e sistêmicos. O diagnóstico baseado em sintomatologia pode ser frustrado, implicando na solicitação de exames complementares. É comum a presença de leucocitose com desvio à esquerda, anemia e elevação de provas inflamatórias como VHS, alfa-1 glicoproteína ácida e proteína C reativa. A solicitação de hemoculturas, previamente à utilização de antibióticos, é o ideal, devendo ser colhidos três pares nas primeiras 24 horas. As manifestações que apresentou nosso paciente foram febre, lesão renal aguda, manchas de Janeway e hemorragias em estilha; os exames de laboratório mostraram anemia normocítica e normocrômica e PCR muito elevada.

A porcentagem de hemoculturas negativas pode atingir 20% como resultado de antibioticoterapia prévia⁷. Pode haver alteração no sedimento urinário com presença de hematúria, proteinúria e leucocitúria, que refletem, na maioria das vezes, glomerulites, secundárias à deposição de imunocomplexos circulantes no rim.

Na suspeita de endocardite infecciosa, o ecocardiograma é exame fundamental, não devendo ser postergado⁹. Pacientes com história prévia de endocardite, novo sopro, insuficiência cardíaca aguda, portadores de próteses valvares e

doenças cardíacas congênitas e janelas torácicas desfavoráveis seriam candidatos a um Ecocardiografia transesofágico (ETE) inicial. Pacientes considerados de baixo risco, na presença de febre sem outros estigmas de endocardite e ausência de cardiopatia, seriam candidatos a um ecocardiograma transtorácico (ETT) inicial.

Apesar da especificidade similar na detecção de vegetações em ambas técnicas, a sensibilidade do método transesofágico é maior em relação ao transtorácico, principalmente, na presença de complicações. O paciente apresentado mostrou aspectos clínicos sugestivos de endocardite com vegetações no eco cardiograma e hemocultura positiva desta forma fechando o diagnóstico de endocardite infecciosa com um manejo adequado.

REFERÊNCIAS

1. Accorsi TAD, Grinberg M. Endocardite infecciosa. In: Lopes AC, editor. PROCLIM - Programa de Atualização em Clínica Médica - Módulo 3 - Ciclo 4. Porto Alegre: Artmed; 2007. p. 141-4.
2. Longo, Fauci, Kasper, Hauser, Jameson, Loscalzo. Manual de Medicina Interna de Harrison 18 ed. McGraw Hill 2013 p.521.
3. Durack DT. Prevention of infective endocarditis. *N Engl J Med.* 1995; 332 (1): 38- p 44.
4. Vance G, Fowler JR, Bayer AS. Infective Endocarditis. In: Aren W, Armitage J, Clemmons DR, Drazen JM, Griggs RC, Landry DW, Levinson W, Rustgi AK, Scheld M, editores. *Goldman's Cecil Medicine.* 24 Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 464-73.
5. Kosowsky JM, Takhar SS. Infective Endocar-

CONCLUSÃO

Relatamos um caso de endocardites infecciosa diagnosticado pelos critérios de Duke, dos quais nosso paciente apresentou 2 critérios Maiores (Hemocultura positiva para estafilococos coagulasa negativo e achados ecocardiográficos compatíveis com vegetação valvular) e 2 critérios menores que foram a presença de febre e os fenômenos vasculares (Lesões de Janeway). A incidência da infecção valvular por este microrganismo é pouco frequente sendo o responsável em 6% dos casos de endocardites. É muito importante pensar sempre na possibilidade de endocardite infecciosa em pacientes que apresentam febre sem nenhum foco, pesquisar os fatores de risco para tratar oportunamente e evitar as diversas complicações. Atualmente o paciente continua em acompanhamento pela Clínica Médica, Cardiologia e Nefrologia.

- ditis and Valvular Heart Disease. In: Rosen's Emergency Medicine. 8 Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 1106-12.
6. Weitzel LH. Endocardite infecciosa- Avaliação diagnóstica e prognóstica pela Ecocardiografia-Revisão. *Rev bras ecocardiogr imagem cardiovasc.* 2011;24(2):38-45.
7. Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet.*2004 (9403):139-49.
8. Tleyjeh IM, Steckelberg J, Murad HS, et al. Temporal trends in infective endocarditis: a population-based study in Olmstead County, Minnesota. *JAMA* 2005;293:3022-8.
9. Camarozano A, Rabischoffsky A, Maciel BC, Brindeiro Filho D, Horowitz ES, Pena JLB, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes das indicações da ecocardiografia. *Arq Bras Cardiol.*2009;93(6 supl.3):e265-e302.

Sobrecarga de Ferro Pós-Transfusional: Revisão Bibliográfica

Juliana Nesi Cardoso Migliano Porto¹, Andréa Ribeiro Soares²

RESUMO

A sobrecarga de ferro pós transfusional é uma condição clínica que ocorre em pacientes que necessitam de transfusões regulares de concentrados de hemácias. Como o organismo não dispõe de mecanismos eficazes para eliminar o excesso de ferro oriundo destas transfusões, o íon fica retido e ocorre um aumento da sua forma livre, não ligada à transferrina. Essa forma é tóxica e passa a se acumular em diversos órgãos, principalmente fígado e coração, participando da formação de radicais livres, os quais trazem prejuízos à sua função. Os pacientes mais acometidos são aqueles que apresentam talassemia major, anemia falciforme, anemia aplásica refratária e síndromes mielodisplásicas. Os sintomas são tardios e inespecíficos e pouco auxiliam no diagnóstico. Nesse sentido, exames de rastreio são importantes para a detecção precoce dessa complicação em pacientes politransfundidos, como a dosagem da ferritina sérica e a saturação da transferrina. O diagnóstico pode ser confirmado a partir da biópsia de fígado, ressonância magnética de fígado e/ou coração e susceptometria magnética (SQUID). Em vista da elevada morbimortalidade dos pacientes dependentes de transfusão, foram desenvolvidos medicamentos chamados quelantes de ferro, que atuam reduzindo os estoques de ferro do organismo e as complicações do excesso desse íon, como cirrose hepática e insuficiência cardíaca. Podem ser utilizados quando o paciente preenche critérios de inclusão específicos e devem ser administrados com cautela, monitorando-se a sua toxicidade.

Palavras-chave: ferro, sobrecarga transfusional.

Iron Overload Post Transfusion: Literature Review

ABSTRACT

Post transfusional iron overload is a clinical condition which happens in patients who need regular blood transfusion. As the human body doesn't have efficient mechanisms to eliminate transfused iron excess, the ion remains in the organism. As a consequence, non- transferrin bound iron increases. This toxic form accumulates in a variety of organs, mainly in liver and heart, where it takes part in generation of reactive oxygen species, which damage the organs function. Iron overload mostly occurs in patients who presents major thalassemia, sickle cell disease, refractory aplasic anemia and myelodysplastic syndromes. The symptoms appear late, are nonspecific and rarely contributes to diagnosis. According to this, screening exams as serum ferritin and transferrin saturation are important to the early detection of complications in patients who received multiple transfusion. The diagnosis can be confirmed by liver biopsy, magnetic resonance of the liver or heart and superconducting quantum interference device (SQUID). Due to high morbidity and mortality in patients who are transfusion dependent, iron chelators were elaborated with the aim to decrease total body iron. These medicines reduce iron overload and its complications, as cirrhosis and heart failure.

Keywords: transfusional iron overload.

Correspondência

Juliana Nesi Cardoso Migliano Porto
Estrada dos Três Rios, 1305, bl. 1,
apt: 605 - Freguesia/Jacarepaguá
22745-004 - Rio de Janeiro/RJ
Brasil
E-mail: juliananesiporto@gmail.com

¹Acadêmica de Medicina. ²Professora da Escola de Medicina e Cirurgia. Hospital Universitário Gaffrée e Guinle. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).

INTRODUÇÃO

A sobrecarga de ferro é caracterizada por um acúmulo de ferro no organismo, que ocorre geralmente de forma insidiosa e causa danos de caráter progressivo e muitas vezes irreversível em vários órgãos, antes mesmo do desenvolvimento de sintomas¹.

O ferro, em condições normais, circula no sangue ligado à transferrina, a qual protege as células do ferro livre, que é tóxico. Entretanto, quando ocorre sobrecarga, os altos níveis do íon excedem a capacidade de transporte da transferrina, levando ao aumento do ferro não-ligado à transferrina². Essa forma é absorvida pelas células, principalmente no fígado, coração e células endócrinas, onde o ferro pode participar da formação de radicais livres, que provocam lesões nas organelas³.

Para que se entenda melhor os mecanismos que levam à sobrecarga de ferro, é necessário conhecer o papel das proteínas hepcidina e ferroportina nas doenças que alteram o metabolismo do ferro. A ferroportina é uma proteína transmembrana que retira o ferro das células e o encaminha para a circulação. Ela é importante no epitélio intestinal, onde permite que o ferro da dieta seja absorvido e atinja a circulação sanguínea, e nos macrófagos do sistema retículo-endotelial, onde atua na reciclagem do ferro dos eritrócitos que foram destruídos¹. A hepcidina é um pequeno peptídeo produzido pelo fígado que controla a atividade da ferroportina, ligando-se a ela e induzindo a sua degradação nos lisossomos. Os valores da hepcidina flutuam em resposta às necessidades de ferro do organismo; baixos valores de hepcidina resultam em um aumento da absorção do ferro pelas células intestinais e em maior liberação de ferro pelos macrófagos⁴.

O quadro de sobrecarga tem causas transfusionais ou não transfusionais. As transfusões regulares de hemácias são utilizadas no tratamento de numerosas doenças hematológicas, como talassemia, síndromes de falência da medula óssea, síndromes mielodisplásicas, doença falciforme e outras anemias hemolíticas. Devido à ausência de mecanismos humanos fisiológicos para excretar o excesso de ferro, as transfusões crônicas de hemácias levam ao seu acúmulo progressivo no organismo⁶.

Dentre as causas não transfusionais, estão algumas doenças genéticas, como a hemocroma-

tose hereditária e a juvenil, que levam ao aumento da absorção intestinal do ferro da dieta em decorrência da desregulação da hepcidina⁷. A absorção de ferro intestinal é também aumentada em pacientes com eritropoese ineficaz, como na talassemia intermedia e em algumas deficiências de enzimas eritrocitárias, como é o caso da deficiência de piruvato quinase. A fisiopatologia parece estar relacionada a níveis elevados de fator de crescimento 15 (GDF15), um fator derivado da medula óssea que suprime a expressão da hepcidina¹.

Os sinais e sintomas apresentados pelo paciente com sobrecarga de ferro são inespecíficos, como fadiga crônica, artralgia, osteopenia e hiperglicemia⁸. Na avaliação laboratorial, os níveis de ferritina acima de 200ng/ml em mulheres, ou acima de 300ng/ml em homens, que não apresentam sinais de doença inflamatória, e saturação de transferrina acima de 45% em mulheres e 50% em homens, indicam a necessidade de testes adicionais. O diagnóstico pode ser confirmado pela ressonância magnética do fígado e do coração, ou pela biópsia hepática, que permite a mensuração direta da concentração de ferro no fígado, sendo um método sensível e específico, que determina a gravidade da doença e o risco de morte¹.

No que concerne ao tratamento, a flebotomia é o método mais eficiente e menos tóxico para remover o excesso de ferro, especialmente nos pacientes com hemocromatose hereditária⁹. Entretanto, não pode ser utilizada em pacientes que apresentam anemia grave, dependente de transfusão. Os agentes quelantes, nesse contexto, vêm sendo cada vez mais difundidos, como a deferroxamina e o deferasirox, e devem ser administrados em pacientes que são regularmente transfundidos, de acordo com a frequência de transfusão, a fim de prevenir o acúmulo de ferro e a lesão orgânica. Estes agentes se ligam ao ferro não-ligado à transferrina, protegendo os órgãos vulneráveis do dano por essa forma tóxica, e removendo o excesso de ferro já estocado. Todavia, uma vez que a toxicidade relacionada ao ferro ocorreu em um determinado órgão, a terapia quelante pode atenuar, mas não curar o paciente das complicações já adquiridas¹⁰.

Atualmente, novas terapias vêm sendo estudadas como o uso de transferrina exógena, hepcidina exógena e análogos de hepcidina, os quais prometem serem melhores alternativas para o tratamento da sobrecarga de ferro^{11,12}.

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão na literatura sobre a sobrecarga de ferro secundária à transfusão. A partir das informações encontradas, serão descritas a definição, fisiopatologia, implicações clínicas, diagnóstico e formas de tratamento da sobrecarga de ferro, para esclarecimento e divulgação deste conhecimento no meio médico.

MÉTODO

Foi realizada uma busca na literatura para a revisão bibliográfica do tema, com a pesquisa de artigos científicos nacionais e internacionais nas línguas portuguesa, inglesa e francesa, com as palavras-chave “*post-transfusional*”, “*iron*” e “*overload*”, entre os anos de 2001 e 2013, nos sistemas de biblioteca virtual Pubmed, Scielo e Uptodate.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Metabolismo do Ferro: Absorção, Armazenamento, Transporte e Utilização

O ferro desempenha diversas funções no organismo como transportar oxigênio, participar da respiração celular, atuar em reações metabólicas, produzir radicais livres por meio da reação de Fenton, sintetizar e reparar o DNA e atuar na proliferação celular e nas reações inflamatórias. Resumidamente, o ferro está envolvido de diversas formas no metabolismo e na respiração celular. Sendo assim, deve ser mantido em equilíbrio para que atue no correto funcionamento do organismo, evitando seu excesso, que é prejudicial e pode ser até mesmo fatal¹².

Embora a importância do ferro no organismo esteja clara, é fundamental que os processos de absorção, armazenamento, transporte e

utilização funcionem adequadamente para evitar o excesso do íon e seus efeitos danosos às células⁷.

A quantidade e a distribuição de ferro no organismo são reguladas por quatro tipos celulares, os enterócitos duodenais, que agem absorvendo o ferro da dieta; os precursores de hemácias, os quais utilizam o ferro para sua formação e desenvolvimento; os macrófagos reticuloendoteliais, cuja função é reciclar e estocar o excesso de ferro; e os hepatócitos, que atuam no estoque do ferro, bem como na sua regulação endócrina¹.

As necessidades diárias de ferro são supridas a partir da absorção de aproximadamente 1 a 3 mg de ferro por dia, a fim de compensar as perdas que ocorrem, por exemplo, por meio da descamação celular. A regulação da absorção do íon proveniente da dieta é de extrema importância para sua homeostasia, devido à ausência de mecanismos fisiológicos para a sua eliminação do organismo⁹.

O ferro da dieta é absorvido primariamente pelos enterócitos duodenais. Como o ferro só pode ser absorvido na sua forma ferrosa (Fe^{2+}), é necessária a redução do ferro férrico (Fe^{3+}), proveniente da dieta, em Fe^{2+} . Essa reação é mediada pela enzima redutase duodenal, a Dcytb. O ferro ferroso, então, é transferido para dentro das células pelo transportador DMT1 (transportador de metal divalente 1)⁵. O ferro adquirido pode ser estocado na forma de ferritina, exportado para fora da célula pela ferroportina e ligado à transferrina, para então poder ser transportado para as outras células do corpo ou é perdido pela descamação dos enterócitos senescentes e das células superficiais da pele, na menstruação e na gravidez¹⁰.

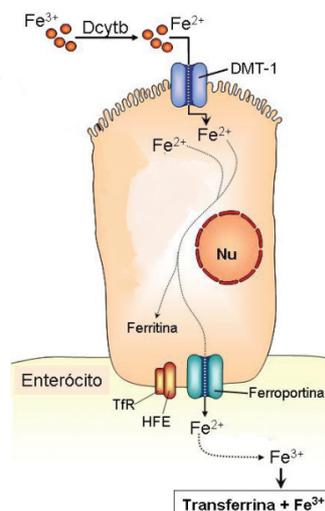


Figura 1: Absorção de ferro pelos enterócitos duodenais

A regulação da redução, absorção, estocagem e transferência é mediada por sinais que refletem a tensão de oxigênio nos enterócitos, pelos níveis intracelulares de ferro e pela necessidade sistêmica de ferro¹⁴.

A tensão nos enterócitos regula a absorção de ferro a partir da transcrição do fator 2α induzido por hipóxia (HIF- 2α) e subsequentes alterações na transcrição do DMT1 e da ferroportina. Já o conteúdo de ferro dentro do enterócito interfere na absorção do íon por meio da proteína reguladora de ferro (IRP) tipos 1 e 2 e seu posterior efeito no RNA mensageiro (mRNAs), que codifica o DMT1, ferroportina, ferritina e HIF- 2α . Os IRPs ligam-se a sequências (elementos responsivos ao ferro [IREs]) que influenciam na tradução (ferroportina, ferritina e HIF- 2α) ou na estabilidade (DMT1)¹.

A regulação sistêmica da absorção do ferro é mediada pelo hormônio hepcidina. A hepcidina se liga à ferroportina e induz sua degradação, resultando na redução da transferência de ferro dos enterócitos para a circulação^{1,13}.

Os precursores eritróides são os principais responsáveis pela utilização de ferro. Essas células expressam altos níveis de receptores de transferrina (TfR1), os quais regulam a entrada de ferro ligado à transferrina, a ferri-ferritina, dentro dos endossomos. A partir da acidificação dos endossomos, o ferro é liberado e então exportado pelo DMT1. A produção do heme exige a presença do ferro ligado à transferrina, logo, o ferro não ligado à transferrina (non transferrin bound iron - NTBI) não pode ser utilizado.

A atividade eritropoiética é um importante regulador da expressão de hepcidina e as células reticuloendoteliais são o principal reservatório de ferro regulado pela hepcidina. Em equilíbrio, essas células liberam aproximadamente 25 mg de ferro por dia. Como o pool de transferrina na circulação corresponde a menos de 3 mg de ferro, as células reticuloendoteliais representam o compartimento de ferro mais dinâmico, reciclando-se mais de dez vezes ao dia. Essas células obtêm a maior parte do ferro a partir da fagocitose de enterócitos senescentes^{1,12}.

Os macrófagos que reciclam o ferro dos eritrócitos senescentes, após a fagocitose e lise celular, extraem o ferro do heme usando a enzima heme oxigenase. Já as outras células importam o ferro através dos receptores de transferrina que

capturam e endocitam a transferrina diférrica e então usam o baixo pH vacuolar para desacoplar o ferro férrico do complexo transferrina-receptor. No citoplasma, o ferro é estocado ligado à ferritina ou exportado para a circulação. Alguns tipos celulares, como os enterócitos duodenais, macrófagos e hepatócitos podem exportar o ferro celular para o plasma. A proteína transmembrana ferroportina, que é a responsável por esse mecanismo, está expressa em altos níveis nestas células⁴.

Além das células reticuloendoteliais, os hepatócitos também são um importante local de estoque de ferro na forma de ferritina. O ferro não ligado à transferrina, o NTBI, é o principal responsável pelo acúmulo de ferro nos hepatócitos em condições de elevada saturação de transferrina. Dentre as diversas funções dos hepatócitos, como metabolização de drogas, produção de bile, gliconeogênese e armazenamento de ferro, está também a produção do hormônio hepcidina, o que atribui a estas células hepáticas papel primordial na homeostasia do ferro⁷.

Ferro não ligado à transferrina

O ferro na circulação pode existir ligado a três proteínas principais: a transferrina, o heme e a ferritina. O ferro liberado dos hepatócitos e macrófagos se liga aos sítios livres da proteína transportadora transferrina, no plasma⁸. A transferrina é uma glicoproteína produzida nos hepatócitos e consiste em uma cadeia única de polipeptídeo com dois sítios de ligação com o ferro, A e B, cada um ligando-se a um átomo de ferro férrico. Ela transporta o ferro pelo plasma e o entrega às células, especialmente da medula óssea, onde contribui para a produção de hemácias. Pode apresentar-se em quatro formas: apotransferrina, transferrina monoférrica A, transferrina monoférrica B e transferrina diférrica. O ferro pode ser transportado ligado ao grupamento heme, na forma de hemoglobina, sendo posteriormente carregado pela haptoglobina ou hemopexina. Já o ferro ligado à ferritina representa uma parcela mínima do ferro circulante, pois a quantidade de ferro ligado à ferritina plasmática é baixa².

O ferro ligado à transferrina é a única fonte fisiológica disponível para a maioria das células e estas regulam a entrada deste ferro ligado alterando a expressão do receptor 1 de transferrina (TfR1). O ferro extracelular, então, penetra nas células a partir de vesículas endocíticas, onde per-

manece até ser encaminhado ao citosol. Dentro das células, o ferro pode ficar armazenado ligado à ferritina; cada molécula dessa proteína é capaz de guardar mais de 4500 átomos de ferro⁸. O ferro também tem a função de participar de diversas reações biológicas dentro da célula, a partir da ligação a proteínas que catalizam reações como as que ocorrem no transporte de elétrons da cadeia respiratória e na síntese de DNA⁵.

A capacidade de ligação da transferrina geralmente excede a concentração de ferro plasmático, sendo a saturação normal de transferrina de aproximadamente 30%. Nos casos em que a capacidade de ligação da transferrina é ultrapassada, surge no plasma o ferro não ligado à transferrina, o NTBI, o qual é rapidamente incorporado por certos tipos celulares, como os hepatócitos e os cardiomiócitos¹. O NTBI corresponde ao ferro que não está ligado à transferrina mas também não está relacionado ao ferro do heme ou da ferritina. Pode ser encontrado em níveis elevados em doenças genéticas que exigem transfusões frequentes, como a beta-talassemia e a mielodisplasia, bem como na hemocromatose hereditária, na qual predomina a deficiência de hepcidina como fator desencadeante. Outras doenças não relacionadas à sobrecarga de ferro também podem ele-

var os valores do NTBI, como diabetes, doença hepática alcoólica, falência renal em estágio final e falência hepática aguda ou crônica².

A fração patologicamente relevante do NTBI é o ferro lábil plasmático (labile plasma iron - LPI). Trata-se da porção do NTBI com ligação mais fraca a biomoléculas plasmáticas e com propriedade redox-ativa, possuindo a capacidade de penetrar na membrana celular de órgãos como coração, fígado, e pâncreas, onde contribui para a formação de espécies reativas de oxigênio (reactive oxygen species - ROS)⁶. A reação do peróxido de hidrogênio e do superóxido com o ferro não ligado ou ligado de forma incompleta, dentro da célula, cria mais radicais de oxigênio, em especial o radical hidroxila (OH•), extremamente reativo¹⁵.

O LPI é a fração do ferro suscetível à terapia quelante e surge primariamente em pacientes com sobrecarga de ferro transfusional e em outras formas de hemossiderose, nas quais a capacidade total de ligação da transferrina foi ultrapassada, embora também seja comum o seu aparecimento mesmo na presença de saturações de transferrina inferiores, como 80-85%. Níveis sustentados de LPI podem, com o decorrer do tempo, comprometer a função de diversos órgãos e a sobrevivência do paciente¹⁷.

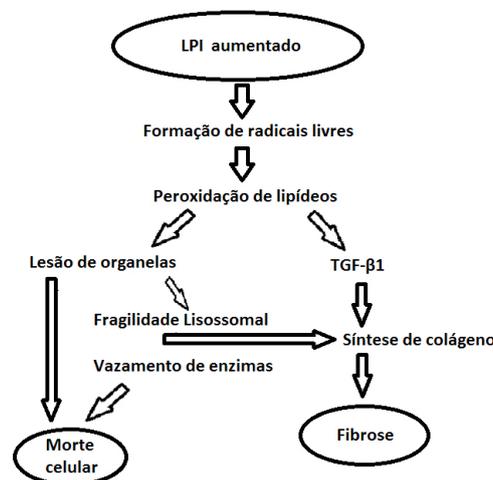


Figura 2. Fisiopatologia da sobrecarga de ferro⁶

Além do LPI, também existe o ferro intracelular não ligado a proteínas, o ferro lábil celular (labile cellular iron - LCI). Por não estar ligado à ferritina, que exerce o mesmo efeito protetor que a transferrina no plasma, o LCI pode ser considerado como uma forma de “NTBI intracelular”¹⁸. Enquanto o LPI é detectado quase que exclusivamente em condições patológicas, o LCI é um

componente fisiológico, que serve para suprir as necessidades de ferro intracelular. Entretanto, níveis elevados de LCI catalizam a formação de espécies reativas de oxigênio em altos títulos, através das reações de Haber-Weiss e Fenton⁶.

As espécies reativas de oxigênio em excesso predispoem a alterações deletérias em estruturas celulares, tais como lipídeos, proteínas, DNA,

membrana plasmática, membrana lisossomal e mitocôndrias, de células hepáticas e cardíacas, por exemplo. Esses danos podem resultar em disfunção celular, apoptose e necrose¹⁹. Além disso, nos

hepatócitos, o NTBI exerce efeito tóxico ao aumentar o conteúdo de ferro intracelular por meio do aumento da entrada de ferro na célula hepática e redução da excreção de ferro pelo trato biliar².

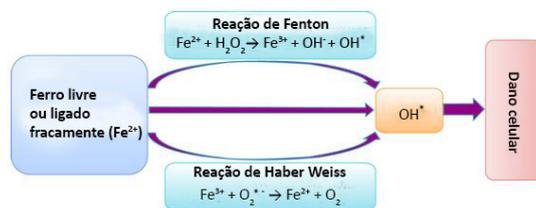


Figura 3. Produção de radical hidroxila reativo pelas reações de Haber Weiss e Fenton, promovendo dano celular

Com o uso de técnicas de citometria, Prus et al²¹ mostraram que a deficiência na maturação do receptor 1 de transferrina (TfR1) nas hemácias ou nos seus precursores pode capturar o NTBI que se acumula na forma de LPI e forma espécies reativas de oxigênio. Esse mecanismo pode contribuir para a eritropoiese ineficaz dos precursores em desenvolvimento na medula óssea e para o encurtamento do tempo de vida dos eritrócitos maduros na circulação².

Papel da Hecpidina

A hepcidina atua como um hormônio “hipoferremiante” a partir da *down* regulação da ferroportina, a qual tem a função de liberar o ferro dos enterócitos e macrófagos para dentro da circulação sanguínea. Com a remoção da ferroportina das membranas celulares, o transporte de ferro para o plasma é proporcionalmente reduzido. A consequente retenção de ferro nos enterócitos duodenais diminui a sua absorção da dieta e a retenção nos macrófagos diminui o seu *turnover*²².

Os hepatócitos são a principal fonte de hepcidina no organismo. Todavia, segundo estudos recentes²³, esse hormônio também pode ser liberado por neutrófilos ativados por bactérias e macrófagos, porém em menor nível do que nos hepatócitos⁴.

A produção de hepcidina hepatocelular é regulada por sinais de inflamação, status de ferro, atividade eritropoiética e tensão de oxigênio¹. Trata-se de uma proteína de fase aguda que promove uma hipoferrêmia em resposta à infecção e à inflamação. Essa propriedade representa uma adaptação evolutiva, já que a hepcidina reduz a disponibilidade de ferro circulante aos microrganismos invasores. O sinal inflamatório que au-

menta a expressão da hepcidina é mediado principalmente pela interleucina-6¹.

A hepcidina é regulada pela reserva de ferro hepática e pelo nível circulante de ferro. A primeira influencia a expressão hepática de uma molécula sinalizadora extracelular, a BMP-6. A interação da BMP-6 com os receptores BMP do hepatócito dá origem a um sinal intracelular que, através das proteínas SMAD, aumenta a transcrição da hepcidina em situações de excesso de ferro. O sinal da BMP-6 é amplificado pela expressão na superfície celular do correceptor BMP hemojuvelina²⁴.

O nível circulante de ferro participa da regulação da hepcidina por meio da transferrina, a qual, ao ligar-se com o ferro, atua também como um ligante para dois receptores hepatocelulares: o TfR1 e o receptor da transferrina 2 (TfR2). É gerado, então, um sinal que parece ser modulado pela interação física desses dois receptores com a proteína hemocromatose HFE. A perda do HFE (ou TfR2) atenua o sinal da SMAD no estímulo da hepcidina²⁵.

A atividade eritropoiética tem uma grande influência na expressão da hepcidina, bem como o status de ferro. A expressão da hepcidina apresenta uma redução substancial quando a atividade eritropoiética aumenta, como na flebotomia, hemólise e administração de eritropoietina. O sinal é mediado por moléculas liberadas pelos precursores eritróides¹.

A maior parte do ferro absorvido da dieta ou reciclado da hemoglobina é destinada ao desenvolvimento dos eritrócitos, cuja produção é aumentada após estímulo eritropoiético, como perda de sangue ou hipóxia. A produção de hepcidina também é homeostaticamente regulada pela

anemia e hipóxia. Quando a oferta de oxigênio é inadequada, a resposta homeostática leva a um aumento na formação de eritrócitos. Assim, a produção de hepcidina diminui, seus efeitos inibitórios são reduzidos e mais ferro é disponibilizado da dieta e do estoque de macrófagos e hepatócitos⁵.

À nível molecular, postula-se que, em situações de hipoxemia, a transcrição dos fatores HIF (fator induzido por hipóxia) aumenta a expressão da protease de membrana matriptase-2, a qual cliva a hemojuvelina da superfície hepatocelular e atenua o sinal da BMP-6 para a hepcidina¹.

Sobrecarga de Ferro Pós-Transfusional

A sobrecarga de ferro de origem pós-transfusional ocorre devido a um aporte externo de ferro, que sobrepuja as necessidades e supera a capacidade de aproveitamento do organismo³. Além disso, a falta de mecanismos fisiológicos

para eliminar esse excesso faz com que o íon fique retido no corpo, o que acarreta diversos malefícios. Secundariamente, também pode ocorrer um aumento da absorção intestinal em decorrência da diseritropoiese. A supressão da produção de hepcidina, induzida por uma eritropoiese inadequada ou anormal, contribui para a sobrecarga. O mecanismo ainda precisa ser melhor elucidado mas acredita-se que pode ser regulado pelos fatores eritóides GDF15 (fator de crescimento 15) ou TWSG1⁹.

O sistema reticuloendotelial obtém o ferro a partir da senescência fisiológica das hemácias, reutilizando o íon para as necessidades do organismo. Cada concentrado de hemácias (CH) transfundido fornece cerca de 200 mg de ferro, o que corresponde a uma quantidade cem vezes maior que a exposição diária. Após a transfusão de aproximadamente 20 CH, a capacidade normal da transferrina sérica de se ligar ao ferro é excedida, levando ao surgimento de NTBI no plasma e às suas consequências^{3,9}.

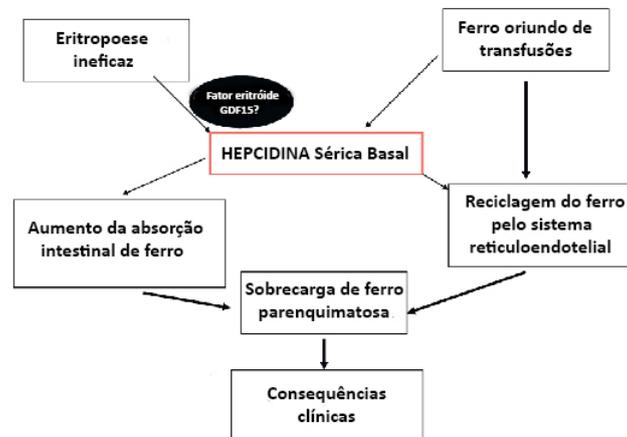


Figura 4. Mecanismo fisiopatológico da sobrecarga de ferro pós-transfusional⁹

Doenças Relacionadas à Sobrecarga de Ferro Transfusional

As doenças hematológicas mais frequentemente associadas à sobrecarga de ferro transfusional incluem a talassemia major e intermedia, doença falciforme, anemia aplásica adquirida severa, anemia aplásica congênita, síndromes mielodisplásicas, distúrbios enzimáticos com hemólise, anemia sideroblástica e anemia diseritropoética congênita²².

As beta-talassemias major (Anemia de

Cooley) e intermedia são doenças genéticas autossômicas recessivas, associadas à diminuição ou ausência da cadeia beta da hemoglobina. O desequilíbrio entre as cadeias de hemoglobina resulta em hemólise e prejudica a hematopoiese, levando ao surgimento de anemia microcítica. A beta talassemia major leva a uma anemia mais grave do que a intermedia e está mais frequentemente relacionada à necessidade de transfusões sanguíneas regulares²⁶.

Na talassemia major, as transfusões de he-

mácias recorrentes ajudam a melhorar a oxigenação sanguínea e conseqüentemente, a permitir um crescimento e desenvolvimento normais do organismo. A melhora da saturação de oxigênio reduz a absorção gastrointestinal de ferro, a hepatoesplenomegalia e o débito cardíaco²². Apesar dos benefícios, as transfusões de hemácias excessivas levam a uma série de complicações nesses pacientes, sendo a sobrecarga de ferro a mais grave delas, podendo até mesmo inviabilizar a continuação da terapia transfusional, caso haja dano tecidual irreversível²⁷.

Ainda não é possível determinar o momento exato em que as transfusões sanguíneas resultam em dano irreversível ao organismo. Nesse sentido, a prática atual baseia-se na avaliação dos riscos oriundos do tratamento quelante precoce, assumindo-se a possibilidade de desenvolvimento de sobrecarga de ferro mais prematuramente. Ao mesmo tempo, deve-se ter em vista os riscos já documentados de se postergar o tratamento nos pacientes com talassemia major¹⁰.

Nos pacientes com talassemia intermedia, a relação entre a ferritina sérica e o ferro corporal é diferente daquela na talassemia major. Na primeira, a ferritina sérica subestima o ferro corporal, sendo, por isso, aconselhável a avaliação da concentração hepática de ferro (CHF) antes de iniciar o tratamento. Além disso, a terapia transfusional nos pacientes com talassemia intermedia, de forma geral, se inicia mais tardiamente do que naqueles com talassemia major, sendo o acúmulo de ferro secundário à absorção intestinal menos acelerado nestes pacientes. Entretanto, com a progressão da doença, a hipertransfusão poderá ser necessária, bem como o controle da sobrecarga de ferro subsequente¹⁰.

A anemia falciforme é outra anemia hemolítica hereditária, causada pela presença da hemoglobina S, uma hemoglobina anormal gerada pela mutação da cadeia beta da globina. A presença da hemoglobina S ocasiona a polimerização da hemoglobina e posterior “falcização” da hemácia, o que ocasiona a hemólise e maior propensão a eventos trombóticos. A sobrecarga de ferro é uma complicação tardia nestes pacientes²⁹.

Não há evidências de sobrecarga de ferro na anemia falciforme, a menos que o paciente seja submetido a múltiplas transfusões, o que ocorre em 10 a 20% dos casos. Os pacientes com anemia falciforme e sobrecarga de ferro apresentam me-

nor propensão a desenvolver doença cardíaca em decorrência do ferro do que os demais pacientes com a mesma complicação. Uma possível explicação é o fato dos pacientes com anemia falciforme apresentarem menores níveis de NTBI do que os pacientes com talassemia, por exemplo. , Todavia, a taxa de acúmulo de ferro hepático é igual, bem como a chance de desenvolvimento de fibrose e cirrose³⁰.

Na anemia falciforme, a transfusão tem início, tipicamente, em um período mais avançado da vida, se comparada com outras anemias dependentes de transfusão e, frequentemente, é utilizada de forma esporádica, exceto quando o objetivo é prevenir o acidente vascular encefálico (AVE)¹⁰. A transfusão de CH está indicada para a prevenção secundária do AVE e, mais recentemente, para a prevenção primária, quando o doppler transcraniano mostra velocidade de fluxo cerebral aumentada em crianças e adolescentes. O número de pacientes com anemia falciforme sendo submetidas a transfusões crônicas tem aumentado significativamente nos últimos anos. Nessas circunstâncias, e com o aumento da expectativa de vida destes pacientes, uma importante proporção de adultos desenvolve dano orgânico devido ao acúmulo de ferro³¹.

As síndromes mielodisplásicas (SMD) e as anemias aplásticas são doenças que cursam com hematopoiese ineficaz e com citopenias periféricas, principalmente anemia. Nos pacientes com anemia aplásica e refratários ao tratamento imunossupressor, sem doador compatível para transplante de medula óssea ou em idosos, as transfusões passam a constituir a única opção terapêutica, cuja complicação a longo prazo é a sobrecarga de ferro⁴².

Nas SMDs, 80% dos pacientes apresentam, ao diagnóstico, hemoglobina inferior a 10g/dl e grande parte deles se tornará dependente de transfusões por ser este o único tratamento frente ao quadro de anemia crônica refratária. Nesse sentido, a sobrecarga de ferro secundária passa a ser uma complicação em alguns destes pacientes politransfundidos⁶.

Além disso, a eritropoese ineficaz nestes pacientes pode estar associada ao aumento da secreção de TWSG1 e/ou do fator de crescimento 15 (GDF15). Essas substâncias atuam na maturação dos eritroblastos e promovem uma supressão da produção de hepcidina no fígado, o que leva a

um aumento na absorção intestinal de ferro. Esse mecanismo também contribui para a sobrecarga de ferro em pacientes com SMD, entretanto a principal causa é a transfusão crônica⁶.

Pacientes com SMD dependentes de transfusão apresentam menor sobrevida e pior qualidade de vida, segundo Malcovati et al., se comparados aos pacientes com SMD que não foram submetidos a múltiplas transfusões³¹. Entretanto, segundo outros autores, faz-se necessária a elaboração de estudos prospectivos para avaliar o real motivo desse resultado, o qual pode ser decorrente tanto dos efeitos tóxicos do ferro quanto da presença de doença da medula óssea mais grave, que está associada à maior necessidade de transfusões e mais complicações^{34,35}.

Na anemia diseritropoética congênita ocorre um defeito na produção de hemácias, levando à hemólise. Ela pode ser dividida em tipos I, II e III, de acordo com o gene mutado, e surge na infância. A anemia é macrocítica ou normocítica e há baixa contagem de reticulócitos desde o nascimento. O tratamento é baseado em transfusões de repetição e terapia quelante¹.

Outras anemias raras também podem levar à dependência transfusional e à sobrecarga de ferro, como anemia de Fanconi, anemia sideroblástica congênita, mielofibrose, anemia de Blackfan-Diamond não responsiva a corticoterapia, deficiência de piruvato quinase, entre outras⁹.

Diagnóstico e Avaliação da Sobrecarga de Ferro

Os sinais e sintomas da sobrecarga de ferro são inespecíficos, como fadiga crônica, impotência, artralgia, osteoporose e diabetes¹, logo, não são muito úteis para o diagnóstico. Os principais métodos utilizados para mensuração da sobrecarga de ferro em pacientes que receberam múltiplas transfusões de hemácias são: ferritina sérica, saturação de transferrina, concentração hepática de ferro (de material obtido por biópsia), ressonância magnética (RNM) do fígado e/ou coração e susceptometria magnética (Superconducting Quantum Interference Device - SQUID)³⁶.

A análise da ferritina é um método de fácil realização, de baixo custo e sensível para a pesquisa de sobrecarga de ferro, entretanto diversos fatores podem alterar seu valor, como doença inflamatória aguda e crônica, dano tecidual, neoplasias, estado febril, anemia falciforme, doenças

autoimunes e hepatopatias¹². Nessas condições, a saturação de transferrina pode ajudar na avaliação, estando geralmente normal ou baixa³⁷.

Tem sido mostrado que, na ausência dos fatores acima descritos, o valor sérico da ferritina apresenta correlação linear com a quantidade de ferro do organismo, ou seja, 1 ng/ml de ferritina equivale a cerca de 8 a 10 mg de ferro hepático de depósito¹⁷ sendo, portanto, importante ferramenta diagnóstica. Todavia, recomenda-se a realização de dosagens seriadas de ferritina, pois refletem de modo mais fidedigno as alterações da concentração hepática de ferro (CHF) e devem sempre ser interpretadas levando-se em conta a presença de condições que possam estar relacionadas à sobrecarga de ferro³⁸.

Valores de ferritina acima de 200ng/ml em mulheres, ou 300ng/ml em homens, que não apresentam nenhum sinal de doença inflamatória, e transferrina acima de 45% em mulheres, ou 50% em homens, devem levar o médico a suspeitar de sobrecarga de ferro e a prosseguir na investigação³⁹.

O fígado é o principal local de estoque de ferro quando ocorre sobrecarga, contendo aproximadamente 90% da reserva do íon no organismo¹⁷. A concentração de ferro hepático está associada ao ferro total corporal na sobrecarga de ferro pós-transfusional e pode ser acessada e quantificada por meio da biópsia hepática¹⁰. Este procedimento é considerado o padrão ouro para uma avaliação precisa da sobrecarga de ferro. Suas vantagens são a medição direta do conteúdo de ferro hepático e a avaliação do ferro não-heme; é um método específico e sensível; fornece material para avaliação histopatológica e correlaciona-se com o prognóstico do paciente³.

Todavia, também existem limitações da biópsia hepática, como o fato de ser um procedimento invasivo, com riscos, como sangramento, vazamento de bile e dor. Além disso, a fibrose e a cirrose hepática causam uma distribuição desigual de ferro, o que pode levar a uma sub-quantificação em pacientes com doença hepática avançada. O tamanho da amostra também influencia na acurácia do resultado, pois amostras maiores correlacionam-se melhor com o status de ferro. O procedimento deve ser realizado por médico treinado e o material deve ser enviado a um laboratório bem equipado para a medição adequada^{3,40}.

A análise do ferro tecidual pode ser reali-

zada de maneira qualitativa por método histoquímico, a partir da coloração do ferro com o azul da Prússia (Reação de Perls), que permite avaliar de modo grosseiro a quantidade dos depósitos de ferro no fígado. São utilizadas as graduações de 0 (ausente) a IV, sendo os graus 0 e I considerados normais, enquanto que os graus II a IV indicam aumento dos depósitos de ferro. A análise do ferro tecidual também pode ser feita de maneira quantitativa, pela determinação direta da CHF, utilizando-se o método de espectroscopia de absorção atômica, também chamado de ensaio colorimétrico ou espectrometria de massa. A quantificação da CHF por grama de tecido hepático é o método direto mais específico e sensível, pois reflete de maneira bastante fidedigna a quantidade total de ferro do organismo. Entretanto, trata-se de um método com custo elevado e de disponibilidade restrita a alguns centros de pesquisa¹⁷.

O acúmulo de ferro nos tecidos também pode ser avaliado de forma não invasiva, por meio da susceptometria magnética (SQUID) e da RNM. A susceptometria magnética é um método bastante sensível na determinação da CHF e apresenta correlação linear com as concentrações de ferro mensuradas por biópsia hepática¹⁷. A principal limitação ao uso da SQUID é o fato de ser uma tecnologia altamente especializada e cara, e poucos locais no mundo dispõem do seu uso, dificultando o acesso dos pacientes³.

Diferente da biópsia hepática, a RNM

permite um acesso rápido, seguro e não invasivo ao conteúdo de ferro hepático, bem como de diversos outros órgãos, como hipófise, medula óssea e pâncreas, sendo mais utilizada para avaliação do ferro hepático e no miocárdio³. Segundo alguns estudos, há boa correlação entre o ferro mensurado pela biópsia hepática e o estimado pelo exame de imagem⁴¹.

A RNM deve ser utilizada para diagnóstico e monitorização do depósito de ferro hepático e acompanhada, se possível, da biópsia do fígado para o diagnóstico²¹.

As imagens da RNM tornam-se escurecidas de acordo com o aumento da concentração de ferro. T2 e T2-estrela (T2*) correspondem à meia vida do escurecimento, e os seus valores são inversamente proporcionais à quantidade de ferro acumulada no órgão³. A técnica de ressonância T2* foi desenvolvida para quantificar o ferro depositado no miocárdio, já que ele não pode ser estimado por meio da ferritina sérica ou ferro hepático⁴². A determinação do ferro no músculo do coração por meio dessa técnica é particularmente útil, pois a doença cardíaca é a principal causa de morte em pacientes com sobrecarga de ferro transfusional. Em estudos nos quais é utilizada a técnica do T2*, tem sido mostrado que se trata de um método promissor para o diagnóstico precoce de sobrecarga de ferro no miocárdio, sendo o melhor instrumento preditivo de disfunção cardíaca quando comparado com a CHF ou com a ferritina sérica¹⁹.

Método	Vantagens	Desvantagens
Análise da concentração hepática de ferro (CFH por biópsia)	<ul style="list-style-type: none"> - Método validado como padrão de referência - Medida direta da CFH que reflete, de maneira bastante precisa, o conteúdo total de ferro corpóreo - Quantitativo, elevada sensibilidade e especificidade - Permite análise histológica do parênquima hepático 	<ul style="list-style-type: none"> - Método invasivo, não isento de complicações - Risco de obtenção de material inadequado, especialmente em pacientes com fibrose ou cirrose hepática - Distribuição do ferro não é homogênea - Requer médicos habilitados, teste de custo elevado e de disponibilidade limitada a alguns centros
Ferritina sérica	<ul style="list-style-type: none"> - Fácil utilização - Não-invasivo - Baixo custo, boa reprodutibilidade 	<ul style="list-style-type: none"> - Mensuração indireta do ferro de depósito - Sofre influência de vários fatores: inflamação, infecção, câncer, disfunção hepática - Requer determinação seriada para análise comparativa
SQUID (Superconducting Quantum Interference Device)	<ul style="list-style-type: none"> - Não-invasivo - Correlação linear com a CFH - Pode ser repetido frequentemente 	<ul style="list-style-type: none"> - Medida indireta da CFH - Custo elevado - Disponibilidade limitada de aparelho e necessidade de técnicos qualificados
Ressonância Nuclear Magnética	<ul style="list-style-type: none"> - Método não-invasivo - Medida indireta da CFH - Disponível na maioria dos centros 	<ul style="list-style-type: none"> - Medida indireta da CFH - Requer qualificação técnica - Metodologia em processo de padronização e validação

Figura 5. Vantagens e desvantagens dos principais métodos de avaliação do conteúdo corporal de ferro para o diagnóstico de sobrecarga de ferro³⁵

Consequências Clínicas da Sobrecarga de Ferro

O depósito do excesso de ferro nos órgãos e a presença de NTBI circulante no organismo podem causar danos ao mesmo, como cardiomiopatia, insuficiência cardíaca e arritmias, cirrose hepática, diabetes mellitus e um risco aumentado para o desenvolvimento de doenças malignas⁹.

Nos pacientes com mielodisplasia e talassemia major, o principal local de acúmulo de ferro, devido a múltiplas transfusões, é o fígado. Os pacientes com SMD geralmente não vivem o suficiente para desenvolver cirrose hepática, já que em sua maioria são idosos e com comorbidades, o que os torna mais suscetíveis à toxicidade do ferro. Um estudo japonês sugere que o dano hepático contribua para uma maior mortalidade não relacionada à leucemia, a qual é uma complicação possível em pacientes com SMDs⁴³.

Além disso, nos pacientes com mielodisplasia, a dependência transfusional também está associada à maior mortalidade e ao maior risco de desenvolvimento de leucemia aguda. O impacto negativo dessa dependência ocorre com mais frequência em pacientes que apresentam anemia refratária, anemia com sideroblastos em anel e mielodisplasia associada à deleção do cromossomo 5q⁸.

Quando a sobrecarga de ferro atinge o coração, é necessária uma menor concentração tecidual do íon para que haja disfunção cardíaca, se comparada ao dano hepático. A concentração de ferro no coração maior que 2mg/g já é suficiente para reduzir a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, enquanto que a fibrose e a cirrose hepáticas só ocorrem quando a concentração de ferro ultrapassa 22mg/g⁴⁴. A doença cardíaca consequente à sobrecarga de ferro é a principal causa de morte nos pacientes com talassemia major submetidos a repetidas transfusões³⁵.

Crianças não submetidas à terapia com quelantes frequentemente desenvolvem hipertrofia ventricular esquerda e distúrbios de condução elétrica já na primeira infância e arritmias cardíacas e insuficiência cardíaca na adolescência. No coração, mesmo pequenas quantidades de ferro livre podem gerar metabólitos tóxicos de oxigênio. Em pacientes talassêmicos, a hipertensão pulmonar crônica e a miocardite podem apressar o processo²⁶.

Uma avaliação por meio da ressonância

magnética de pacientes com SMD demonstrou que todos os pacientes com acúmulo de ferro no coração ($T2^* < 20$ ms) morreram em decorrência de insuficiência cardíaca em poucos meses. Com isso, os autores concluíram que o depósito de ferro no miocárdio deve ser preferencialmente prevenido, ao invés de tratado, já que o ferro pode causar dano no miocárdio antes mesmo dos níveis teciduais se tornarem detectáveis pela RNM⁴⁵.

A função cardíaca deve ser avaliada pelo ecocardiograma em todos os pacientes com suspeita de sobrecarga de ferro. A redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e o aumento do volume sistólico final estão relacionados a um potencial acúmulo de ferro cardíaco, aumentando o risco de desenvolvimento de cardiopatia. Esses achados devem ser detectados precocemente já que estão associados a um aumento da mortalidade⁴⁵.

Quanto à análise laboratorial, a falência no controle da ferritina sérica durante um período prolongado está associada a um maior risco de desenvolvimento de doença cardíaca e morte.⁶ Um outro dado importante, resultado de estudos epidemiológicos recentes, indica que as complicações cardíacas relacionadas à sobrecarga de ferro são mais prevalentes em pacientes com saturação de transferrina maior que 85%¹⁷.

Uma outra consequência clínica da sobrecarga de ferro é o diabetes. Goldberg et al demonstrou a ocorrência dessa doença com uma frequência significativamente maior nos pacientes com SMD e sobrecarga de ferro, se comparada aos pacientes sem esta complicação (40% vs. 33,1%; $p < 0,01$). Já nos pacientes com SMD e dependentes de transfusão, a prevalência de diabetes foi ainda maior que naqueles não dependentes de transfusão (44,4% vs. 37,1%; $p = 0,01$). A sobrecarga de ferro proveniente de transfusões sucessivas e/ou eritropoese ineficaz pode ter contribuído para a ocorrência de insuficiência pancreática endócrina^{46,47}.

Tratamento da Sobrecarga de Ferro

As transfusões de concentrados de hemácias são necessárias para o tratamento dos quadros de agudização da anemia em pacientes com hemoglobinopatias, anemias crônicas congênitas e adquiridas, como a talassemia major, SMDs e a anemia aplásica. Também são indicadas para a prevenção primária e secundária do AVE e de

outras complicações, em pacientes com doença falciforme. Como o organismo humano não consegue excretar o excesso de ferro, os pacientes submetidos a múltiplas transfusões de hemácias, no decorrer de meses ou anos, apresentarão um acúmulo do íon inicialmente nos macrófagos e no fígado e, posteriormente, no coração, pâncreas e outros órgãos, alterando suas estruturas e funcionamento^{19,47}.

A sobrecarga de ferro pode ser tratada, em casos selecionados, com flebotomia. É considerada um meio eficiente e não tóxico para remover o excesso de ferro do organismo e pode ser utilizado em pacientes que não apresentam diseritropose, como na hemocromatose hereditária, anemia sideroblástica e pós-transplante de medula óssea. Os pacientes com talassemia major, após serem submetidos ao transplante, podem ser tratados com flebotomia até alcançarem valores séricos de ferritina próximos da normalidade. Pacientes em quimioterapia para neoplasias hematológicas malignas e que foram submetidos a múltiplas transfusões também podem se beneficiar da flebotomia para a normalização dos níveis de ferro no organismo¹⁰.

A terapia com agentes quelantes permite o controle da sobrecarga de ferro transfusional e deve ser considerada em todos os pacientes que necessitarem de transfusões por um longo período¹⁹.

Esse tratamento permite a manutenção de um baixo estoque de ferro e o equilíbrio do íon no organismo. Os medicamentos chamados de quelantes atuam formando um complexo com o ferro, o que leva à sua excreção, retirando do plasma as formas tóxicas, como o NTBI, além de remover o excesso do íon das células, limitando a exposição dos tecidos ao LPI⁴⁶.

O motivo mais importante para iniciar o tratamento da sobrecarga de ferro é a prevenção da insuficiência cardíaca, que é a principal causa de morte nestes pacientes. Outras complicações preveníveis e que devem ser rastreadas, especialmente se as transfusões têm início na infância, são o diabetes, hipogonadismo hipogonadotrópico, prejuízo do crescimento, hipotireoidismo e hipoparatiroidismo¹⁰.

Terapia quelante

Os agentes quelantes agem ligando-se rapidamente ao ferro quelável, que é representado,

principalmente, pelo ferro liberado pelos macrófagos após a fagocitose das hemácias senescentes. Os quelantes também se ligam ao NTBI, protegendo órgãos vulneráveis, como o coração, das formas tóxicas de ferro. O ferro quelado pode ser excretado na urina ou nas fezes⁵. Na prática, a terapia quelante é frequentemente utilizada para remover o excesso de ferro no organismo, entretanto, se o órgão já tiver sido lesado, a medicação pode reverter em parte, mas não totalmente as complicações³.

A deferroxamina (DFO) foi o primeiro quelante de ferro a ser aprovado e vem sendo utilizada há mais de quarenta anos. Trata-se de um sideróforo (composto com alta afinidade pelo ferro) produzido pela bactéria *Streptomyces pilosus*. Este composto é pouco absorvido por via oral e é rapidamente eliminado, logo, a administração intravenosa ou subcutânea são as vias preferenciais. Uma molécula de deferroxamina se liga a um único átomo de ferro, formando um complexo ferroxamina, que é metabolicamente inerte¹⁸.

O ferro plasmático quelado pela deferroxamina é eliminado majoritariamente pelos rins. A deferroxamina é processada pelos hepatócitos, atuando na quelação do ferro hepático, sendo a ferroxamina excretada pela bile. Ao atingir o interior das células, a deferroxamina localiza-se nos lisossomos, onde induz a autofagia da ferritina presente no citosol. A degradação da ferritina pelos lisossomos, então, libera o ferro, o qual liga-se à deferroxamina e o íon quelado pode ser eliminado de dentro da célula³⁹.

Diferentemente da deferroxamina, o quelante sintético deferasirox (DFX) é bem absorvido pelo trato gastrointestinal e é eliminado da circulação lentamente. Duas moléculas de deferasirox são necessárias para ligar um único átomo de ferro. Assim como a deferroxamina, o deferasirox forma um complexo com o ferro plasmático. O complexo ferro-deferasirox é eliminado predominantemente pela via hepatobiliar e excretado na bile. Este agente, como o primeiro, também atua quelando o ferro hepatocelular³⁹.

Um terceiro quelante, o agente sintético oral deferiprona, tem seu uso restrito a pacientes com talassemia major, quando a deferroxamina não é bem tolerada ou é contraindicada. Este medicamento, no entanto, não é aprovado para o uso em diversos países, como Estados Unidos e Canadá, mas é utilizado na União Européia¹⁹.

O objetivo principal do uso da terapia quelante é prevenir que o acúmulo de ferro atinja níveis que sejam lesivos ao organismo. Esse objetivo pode ser alcançado mais facilmente quando se inicia a terapia quelante antes do acúmulo excessivo desse íon. Procura-se manter um balanço negativo de ferro, ou seja, a quantidade de ferro quelada e excretada deve ser maior que a quantidade de ferro proveniente das transfusões de hemácias. É importante ressaltar que o início precoce da quelação de ferro permite, com mais facilidade, a utilização de doses terapêuticas menores do agente quelante, minimizando seus possíveis efeitos adversos, que são mais freqüentemente observados quando utilizado em doses mais elevadas³⁶.

Outra importante meta do tratamento com quelantes é a prevenção do dano tecidual pelo ferro lábil, que está presente no plasma na forma de NTBI e no interior das células como ferro lábil celular (LCI). Como o ferro lábil está constantemente sendo produzido, é aconselhável que haja também uma exposição constante aos quelantes, a fim de melhorar a eficácia do tratamento e reduzir a exposição aos radicais livres gerados pelas espécies lábeis de ferro⁵.

A terapia quelante, entretanto, não deve ser utilizada indiscriminadamente, visto que sua utilização abusiva pode ocasionar toxicidade ao organismo. Deve-se buscar um equilíbrio entre os efeitos deletérios do ferro e dos agentes quelantes durante o tratamento⁵.

Início da terapia quelante e acompanhamento

A terapia quelante deve ser iniciada quando o paciente tem indicação de receber transfusão de concentrado de hemácias (CH) a longo prazo. Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Sobrecarga de Ferro, publicado pelo Ministério da Saúde do Brasil em 2011, devem ser respeitados os seguintes critérios de inclusão e de exclusão para a administração de terapia quelante: “Serão incluídos neste Protocolo de tratamento os pacientes com anemia crônica não ferropriva que requeiram transfusões sanguíneas regulares (mais de 6 transfusões/ano) e apresentem uma das seguintes condições:

- ferritina sérica acima de 1.000 ng/ml;
- biópsia hepática com concentração de ferro acima de 3,2 mg/g de fígado seco;
- ressonância magnética por T2 com so-

brecarga cardíaca ou hepática de ferro.

Para uso dos quelantes utilizados por via oral devem, além destes critérios, ser observados também os seguintes:

- Para deferiprona: pacientes com talassemia maior e impossibilidade de uso da desferroxamina por contraindicação, intolerância ou dificuldades de operacionalização.

- Para deferasirox: pacientes com sobrecarga crônica de ferro devido a transfusões de sangue (hemossiderose transfusional) e impossibilidade de uso da desferroxamina por contraindicação ou intolerância.

Serão excluídos deste Protocolo de tratamento com quelantes de ferro os pacientes cuja doença de base (que motivou as transfusões e, conseqüentemente, a sobrecarga de ferro) esteja resolvida, não sendo mais necessária terapia transfusional. Nestes casos, a flebotomia deve ser a primeira opção de tratamento. Além disso, todos os que apresentem histórico de hipersensibilidade respectivamente ao medicamento ou a algum componente da fórmula também não devem ser tratados com quelantes.

Não devem fazer uso de desferroxamina:

- pacientes com insuficiência renal crônica grave, com depuração de creatinina endógena abaixo de 30 ml/min, exceto se em diálise.

Não devem fazer uso de deferiprona:

- gestantes ou nutrizes;
- pacientes com idade < 6 anos; ou
- pacientes com história de agranulocitose ou neutropenia ou, ainda, que utilizem concomitantemente medicamento(s) que possa(m) causar estas condições.

Não devem fazer uso de deferasirox:

- pacientes com depuração de creatinina abaixo de 40ml/min ou creatinina sérica acima de 2 vezes o limite superior da normalidade;
- gestantes ou nutrizes;
- pacientes com menos de 2 anos de idade;
- pacientes com proteinúria moderada e relação proteinúria/creatinúria acima de 0,5 mg/mg;
- pacientes com hepatite B ou C em atividade;
- pacientes com bloqueio atrioventricular grau II ou III, alargamento do segmento QT ou em uso de cardiotônicos;
- pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco e pacientes com outras malignidades

de origem hematopoiética ou não, nos quais a baixa expectativa de vida não traz benefícios da terapia quelante.”

No que concerne aos pacientes talassêmicos, o tratamento é habitualmente iniciado de forma precoce, a partir de 10 a 20 concentrados de hemácia transfundidos ou quando o paciente apresentar ferritina superior a 1000 ng/ml em duas medidas dentro do período de dois meses ou saturação de transferrina maior que 70 a 80%^{9,48}.

Nos pacientes com talassemia, a terapia quelante deve ser baseada nos valores de T2* cardíaco e hepático, obtidos pela RNM. Quando os valores T2* cardíaco forem maiores que 20 ms, é aconselhável que este exame seja repetido a cada 12 meses. A toxicidade dos agentes quelantes deve

sempre ser avaliada. Para valores T2* cardíaco menores que 20 ms, a RNM de fígado e a de coração devem ser repetidas a cada 12 meses, e o ecocardiograma, eletrocardiograma (ECG) e Holter a cada 6 a 12 meses. Se a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) for normal, não é necessária medicação para melhora da função cardíaca^{45,48}.

Quando o T2* cardíaco for menor que 10 ms e a FEVE for normal, deve-se realizar o ecocardiograma, ECG, Holter e RNM cardíaca a cada 6 meses. Já nos casos em que o T2* é menor que 10 ms e a FEVE é inferior a 56%, o ecocardiograma e o ECG devem ser realizados em dois meses e depois a cada seis meses. Já o Holter e a RNM cardíaca, a cada 6 meses^{45,48}.

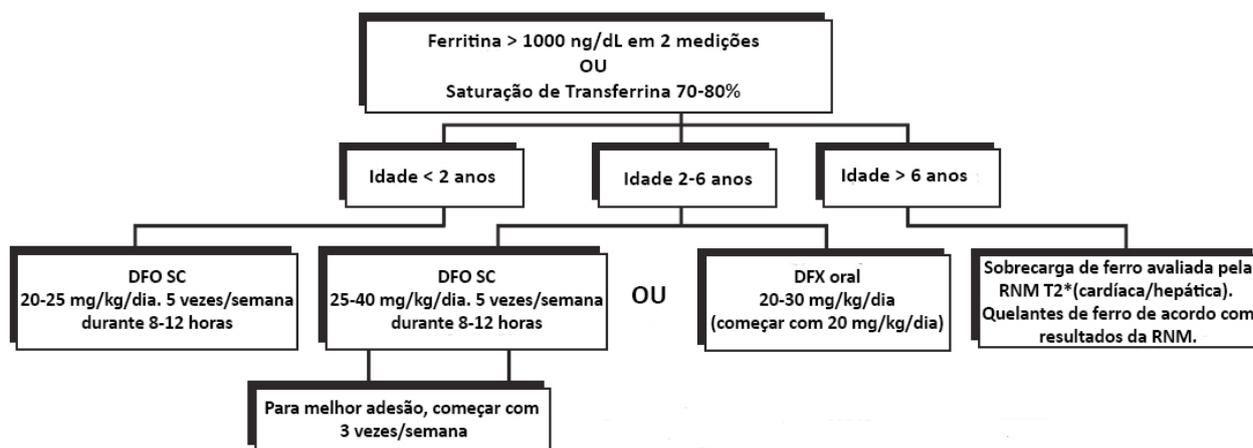


Figura 6. Terapia quelante de ferro para pacientes com talassemia sem tratamento quelante prévio⁴⁶

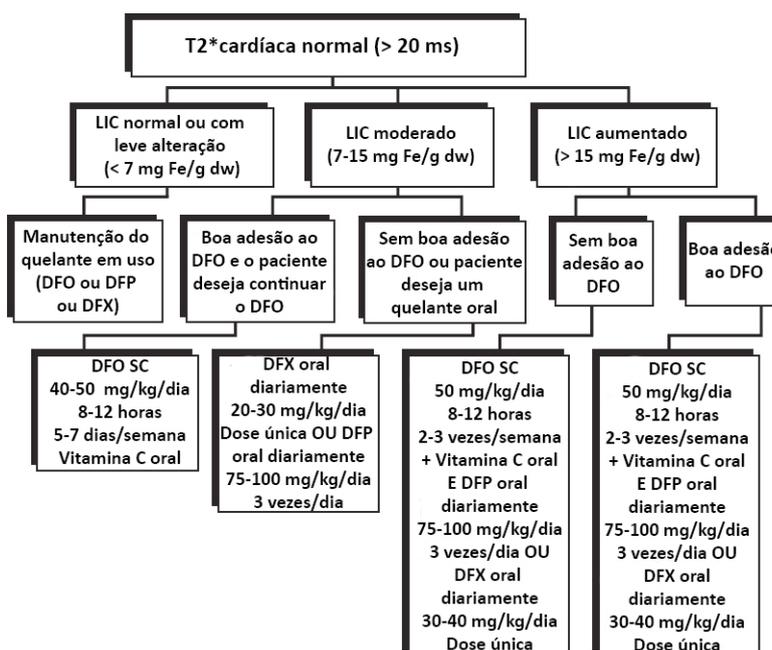


Figura 7. Terapia quelante de ferro para pacientes com talassemia sem sobrecarga de ferro cardíaca⁴⁶

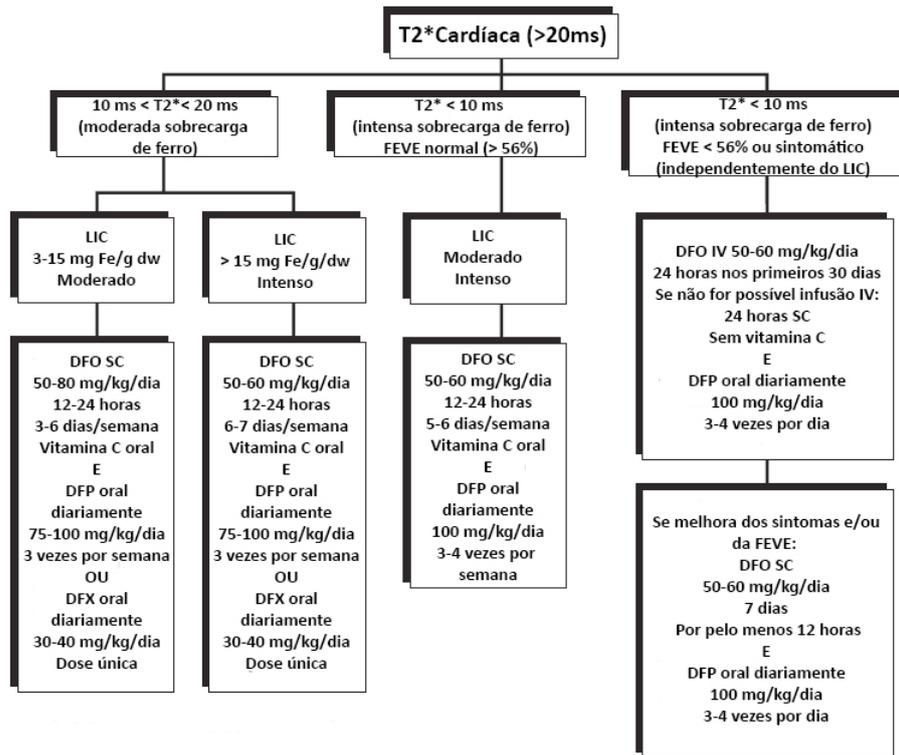


Figura 8: Terapia quelante de ferro para pacientes com talassemia e sobrecarga de ferro cardíaca⁴⁶

Nos pacientes com doença falciforme, o tratamento está indicado naqueles submetidos a sucessivas transfusões, com o intuito de prevenir desde a infância a vasculopatia cerebral, e/ou formas graves não responsivas ao tratamento com hidroxiureia⁹.

Na mielodisplasia, a terapia quelante está indicada quando é identificada uma sobrecarga de ferro orgânica ou para os pacientes submetidos a múltiplas transfusões e com síndrome mielodisplásica de bom prognóstico, conforme a classificação da OMS⁹.

Propriedades dos agentes quelantes

Atualmente, existem três agentes quelantes que podem ser utilizados na sobrecarga de ferro: a deferroxamina, o deferasirox e a deferiprona. Cada uma dessas drogas apresenta propriedades individuais, como eficácia na remoção de ferro do miocárdio e do fígado, perfil de efeitos adversos e tolerabilidade. A terapia quelante pode ser otimizada quando, ao escolher o medicamento, leva-se em conta o local e o grau da sobrecarga de ferro do paciente, bem como a aceitação do mesmo³.

A deferroxamina tem sido o principal agente quelante utilizado nos últimos quarenta anos, desde a sua introdução, nos anos setenta.

Sua eficácia é bem estabelecida pois induz uma excreção significativa de ferro e permite um balanço negativo do íon em pacientes cronicamente transfundidos³⁹.

Estudos em pacientes com talassemia demonstraram que a deferroxamina aumenta a sobrevivência em 3,5 vezes nos portadores de doença cardíaca, reduz a concentração de ferro hepático para valores normais ou próximos do normal e interrompe a progressão da fibrose hepática. O uso regular de deferroxamina está associado com uma menor incidência de complicações cardíacas e morte. Além disso, quando administrada em altas doses, acima de 60 mg/kg/dia, em infusão intravenosa contínua, pode até mesmo reverter em parte as complicações cardíacas. A deferroxamina também previne a toxicidade em outros órgãos, evitando a ocorrência de diabetes e outras endocrinopatias^{3,40}.

A excreção de ferro é prejudicada na deficiência de vitamina C, uma consequência comum da sobrecarga de ferro. A suplementação oral aumenta a excreção urinária do íon com o uso da deferroxamina, entretanto, o excesso da vitamina pode aumentar a toxicidade do ferro. Sendo assim, pacientes com a deficiência de vitamina C documentada devem receber suplementação oral

de 100 mg da mesma no momento da infusão do quelante^{3,10}.

A principal desvantagem da deferroxamina é a administração, que deve ser feita por infusão subcutânea contínua, com duração de 8 a 12 horas, durante 5 a 7 dias na semana, a fim de se conseguir um balanço negativo de ferro. Para os pacientes que não toleram a terapia subcutânea, pode-se utilizar a infusão contínua (24 horas/dia) por um cateter intravenoso. Esses esquemas diminuem a adesão ao tratamento, limitando a sua efetividade. Outro fator limitante é a presença de efeitos adversos, tais como neurotoxicidade visual e auditiva, distúrbios gastrointestinais, hipotensão, anafilaxia e risco aumentado de mucormicose, principalmente em pacientes com insuficiência renal³⁹.

A administração de deferroxamina produz frequentemente reações no local da infusão, como induração e eritema, além de reações alérgicas. Outros efeitos adversos incluem: retardo no crescimento; alterações esqueléticas, como genu valgo em crianças em desenvolvimento, perda da audição para sons de alta frequência e toxicidade oftalmológica. Há relatos de aumento do risco de infecção pela *Yersinia* e *Klebsiella* em pacientes com sobrecarga de ferro em uso de deferroxamina. Baixos valores de zinco também podem ocorrer nesses pacientes, o que indica a avaliação periódica do íon. Toxicidade pulmonar aguda com síndrome da angústia respiratória, hipoxemia e neurotoxicidade aguda foram documentadas com a administração de doses muito elevadas de deferroxamina (10-20 mg/kg/h)³.

Estudos recentes têm demonstrado demonstrado que a baixa adesão à terapia quelante de ferro causa significativas morbidade e mortalidade³⁹. Nesse sentido, dois quelantes orais, a deferiprona e o deferasirox foram desenvolvidos e devem contribuir para a melhora da adesão ao tratamento e, conseqüentemente, aumento da sobrevida dos pacientes que necessitam de transfusões de hemácias por um longo período^{19,40}.

Há escassez de estudos comparando a deferiprona com a deferroxamina, todavia, a experiência clínica sugere que a monoterapia com deferiprona não seja muito eficaz. Sendo assim, o mais recomendável é a associação com a deferroxamina, o que sugere uma possível superioridade desta última³⁹. Dessa forma, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) determinou que

a deferroxamina deve ser considerada a primeira opção de tratamento, sendo a deferiprona reservada para pacientes com talassemia major e impossibilitados de usar a deferroxamina devido a contraindicação, intolerância ou dificuldade de administração³.

A administração típica da deferiprona se faz por via oral, três vezes ao dia, respeitando-se a dose diária de 75 mg/kg. Ela induz a excreção de ferro quase que exclusivamente pela urina, com contribuição mínima da eliminação fecal. A excreção urinária de ferro, utilizando-se a dose de 75 mg/kg de deferiprona, é similar àquela induzida pela deferroxamina na dose de 50 mg/kg. Esse fato corrobora a hipótese de que, visando a mesma eficácia, o uso da deferiprona tornaria o paciente mais propenso ao desenvolvimento de efeitos adversos já que a dose necessária seria maior³.

Apesar disso, em estudos retrospectivos, tem sido demonstrada a redução da morbidade e mortalidade relacionados à sobrecarga de ferro cardíaca em pacientes tratados com deferiprona, bem como menor depósito de ferro no miocárdio, se comparado com o uso de deferroxamina. A adesão ao tratamento também se revelou significativamente maior em pacientes tratados com deferiprona^{46,47}.

Os efeitos colaterais mais comuns do uso da deferiprona são: náuseas, vômitos e dor abdominal, que ocorrem em 33% dos pacientes. Esses sintomas geralmente regredem após as primeiras semanas de tratamento e não é necessária a descontinuação do medicamento. A artropatia com a presença de dor e edema nos joelhos e outras grandes articulações, também é outro efeito adverso comumente observado e pode ocorrer no início ou mais tardiamente, no decorrer do tratamento. Na maior parte dos casos, pode ser revertida com a interrupção do uso da medicação^{47,48}.

O efeito colateral mais grave da deferiprona é a agranulocitose, que acomete menos de 1% dos usuários do medicamento. Já a neutropenia pode ser observada em aproximadamente 2% dos pacientes e é geralmente revertida após a interrupção do tratamento. Deve-se ter precaução ao usar a deferiprona em associação com hidroxiuréia, interferon e outras drogas que causam neutropenia³. Na prática clínica, recomenda-se a realização de um hemograma completo semanal para rastreamento destas complicações, o que pode ser desconfortável para muitos pacientes⁴⁶.

O tratamento com deferiprona é desaconselhável para pacientes que apresentam síndromes que cursam com falência da medula óssea, tais como anemia de Blackfan-Diamond e síndromes mielodisplásicas, pois estes pacientes têm uma maior predisposição a desenvolver agranulocitose ou neutropenia³.

Uma minoria dos pacientes que usam deferiprona pode desenvolver baixa concentração plasmática de zinco, o qual deve ser dosado rotineiramente no decorrer do tratamento. Além disso, elevações transitórias da alanina aminotransferase (ALT) também podem ocorrer e se revertem mesmo com a manutenção do medicamento na mesma dose, ou com dose reduzida. Pacientes portadores do vírus da hepatite C ou que possuem concentração elevada de ferro hepático estão mais suscetíveis a apresentar elevações na ALT⁴⁷.

A deferiprona foi aprovada para o uso clínico nos anos oitenta e foi o primeiro quelante oral a ser testado. Apesar de vários estudos terem sido feitos para avaliar a eficácia e a segurança da droga, ainda há muita controvérsia a respeito da sua utilização. Todavia, os resultados de diversos trabalhos científicos que avaliaram a eficácia ferroquelante da deferiprona, vêm demonstrando que esse medicamento é capaz de promover aumento da excreção de ferro, diminuição dos valores séricos de ferritina e redução da quantidade de ferro no fígado e no coração^{3,36}.

A terapia combinada com deferiprona e deferroxamina é a combinação mais estudada até o momento e apresenta um efeito aditivo ou sinérgico na excreção de ferro. Esta associação é efetiva na redução da sobrecarga de ferro no miocárdio, melhorando a função cardíaca e reduzindo a mortalidade, além de reverter algumas complicações endócrinas³.

A combinação entre os dois medicamentos também promoveu a queda mais rápida do ferro no fígado e no coração, se comparada com a monoterapia com deferiprona. Devido a isso, a sua utilização é preferida em diversos centros em pacientes com $T2^* < 10$ ms no miocárdio ou com doença cardíaca proveniente do acúmulo de ferro, com o intuito de fornecer a esses pacientes um tratamento eficaz e contínuo⁴⁵.

O deferassirox está disponível para uso no Brasil desde 2006. Este medicamento vem sendo extensamente utilizado e deve ser administrado por via oral, uma vez ao dia, pelo menos meia

hora antes das refeições. A maior vantagem do deferassirox em relação aos outros quelantes de ferro é a meia-vida plasmática prolongada, entre 8 e 16 horas, sendo capaz de prover quelação eficaz por 24 horas, mesmo com dose baixa (10 mg/kg/dia). Esta propriedade farmacocinética permite a administração por via oral apenas uma vez ao dia, o que facilita a adesão ao tratamento³⁵.

O complexo deferassirox-ferro é excretado majoritariamente pelas fezes, havendo pouca eliminação pela urina. Deve-se ter particular atenção com a função renal em pacientes que recebem altas doses de deferassirox, devido a relatos de insuficiência renal aguda. Nesse sentido, a creatinina sérica deve ser mensurada duas vezes antes do início do tratamento e monitorada semanalmente no primeiro mês e após esse período, mensalmente. A avaliação da proteinúria e hemograma completo devem ser solicitados também mensalmente. Além disso, avaliações auditivas e oftalmológicas antes do tratamento e durante, a cada 12 meses, devem ser realizadas³⁹.

O deferassirox usado nas doses de 20 a 30 mg/kg/dia demonstrou eficácia similar à deferroxamina com relação à redução da concentração de ferro hepático e ferritina sérica, em um estudo randomizado abrangendo 586 pacientes com talassemia major⁴⁷. Análises subsequentes mostram que a resposta ao deferassirox é dependente das necessidades transfusionais vigentes do paciente; a dose de 20 mg/kg/dia de deferassirox pode não ser eficaz naqueles recebendo mais de 0.5 mg/kg/dia de ferro por meio de transfusões³.

Dados de estudos recentes sugerem também que o deferassirox é eficaz em remover o ferro do miocárdio, entretanto, a habilidade de reverter a doença cardíaca já instalada ainda não foi bem investigada^{3,47}.

Os efeitos adversos mais comuns do deferassirox, assim como ocorre com a deferiprona, são aqueles relacionados ao trato gastrointestinal, como náuseas, vômitos e dor abdominal. Esses sintomas podem estar relacionados à intolerância à lactose já que esta substância faz parte da preparação da droga. Apesar de transitórios e dose dependente, esses efeitos podem levar à descontinuidade do tratamento em alguns pacientes³.

Outros efeitos colaterais que podem ser encontrados são o rash maculopapular difuso, que desaparece mesmo com a continuidade do uso do deferassirox, e nefrotoxicidade, que geralmente

não resulta em elevações significativas dos níveis de creatinina. Proteinúria intermitente também pode ser observada em alguns pacientes, bem como a elevação das transaminases hepáticas em maior que cinco vezes os valores de referência. Insuficiência hepática fulminante e sangramento gastrointestinal foram observados em poucos pacientes, os quais, em sua maioria, apresentavam comorbidades⁴⁸.

A terapia combinada com deferasirox e deferroxamina ainda carece de mais estudos para avaliar sua viabilidade. Até o momento, estudos em animais revelaram que não houve aumento da excreção de ferro se comparada com a monoterapia, o que sugere que os agentes

quelantes podem competir pela mesma via de eliminação. Caso esta situação também se reflita no organismo humano, uma melhor estratégia seria a administração dos fármacos de forma sequencial, administrando-os em dias diferentes, e não simultaneamente. Dessa forma, a toxicidade oriunda do tratamento seria menor³.

Já o uso concomitante de deferasirox e deferiprona levou, conforme estudos recentes, a uma melhora nos níveis séricos de ferritina, na sobrecarga de ferro hepática e no metabolismo da glicose³. Ainda são necessários estudos acerca da toxicidade e da eficácia na melhora da função cardíaca, ao se utilizar esta terapia combinada⁴⁷.

Variável	Fármaco		
	Desferroxamina	Deferiprona	Deferasirox
Proporção Quelante:ferro	1:1	3:1	2:1
Dose habitual	20 a 60 mg/kg/dia	75 mg/kg/dia	20 a 30 mg/kg/dia
Via e periodicidade de administração	Subcutânea (ou intravenosa), durante 8 a 12 horas, 5 a 7 dias por semana	Oral, 3 vezes por dia	Oral, uma vez por dia
Meia vida plasmática	20 a 30 minutos	< 2 horas	8 a 16 horas
Excreção	Renal e hepática	Renal	Hepatobiliar
Eventos adversos	Reações cutâneas no local de aplicação, retardo de crescimento, alterações oftalmológicas, auditivas, ósseas, e neurológicas	Transtornos gastrintestinais, neutropenia e agranulocitose, artralgia e artrite, elevação das enzimas hepáticas, redução de zinco	Transtornos gastrintestinais, erupções cutâneas, elevação leve da creatinina sérica, elevação das enzimas hepáticas
Condições de Registro no Brasil	Aprovada em todas as condições de sobrecarga de ferro e intoxicação por alumínio	Aprovada somente para pacientes com talassemia beta maior* que não toleraram ou não obtiveram resposta adequada ao DFO	Aprovada para pacientes** com talassemia beta maior, doença falciforme, síndrome mielodisplásica e outras anemias hereditárias ou adquiridas com sobrecarga de ferro

*para pacientes com mais de 6 anos de idade; **para pacientes com mais de 2 anos de idade

Figura 9. Principais características dos agentes quelantes de ferro no Brasil³⁵

Terapias futuras

Tendo em vista as limitações dos medicamentos disponíveis no mercado atualmente para o tratamento da sobrecarga de ferro, novos agentes quelantes orais vêm sendo testados. Além disso, espera-se que no futuro seja possível utilizar novas terapias, que sejam mais eficientes para tratar o acúmulo de ferro no or-

ganismo e com menos efeitos adversos. A transferrina exógena, cujo uso já vem sendo testado em pacientes com beta-talassemia, a hepcidina exógena e os análogos da hepcidina despontam como terapias promissoras para o futuro e que podem vir a melhorar ainda mais a vida dos pacientes com sobrecarga de ferro pós transfusional^{1,10}.

REFERÊNCIAS

1. Fleming RE and Ponka P. Mechanisms of Disease, Iron Overload in Human Disease. *NEJM* 2012;366:348-59.
2. Brissot P. et al. Non-transferrin bound iron: A key role in iron overload and iron toxicity. *Biochimica et Biophysica Acta* 2012;1820:403-410.
3. Kwiatkowski JL. Management of transfusional iron overload - differential properties and efficacy of iron chelating agents. *J Blood Med* 2011;2:135-149.
4. Ganz T. Heparin and Its Role in Regulating Systemic Iron Metabolism. *Hematology (ASH)* 2006;1:29-35.
5. Porter BJ. Concepts and goals in the management

- of transfusional iron overload. *Am J Hematol.* 2007;82:1136-1139.
6. Gattermann N, and Rachmilewitz EA. Iron overload in MDS - pathophysiology, diagnosis, and complications. *Ann Hematol.* 2011;90:1-10.
 7. Brissot P, and Bels F. Current Approaches to the Management of Hemochromatosis. *Hematology (ASH)* 2006;1:36-41.
 8. Cazzola M, Della Porta MG, Malcovati L. Clinical Relevance of Anemia and Transfusion Iron Overload in Myelodysplastic Syndromes. *Hematology (ASH)* 2008;1:166-175.
 9. Rose C. Surcharge em fer d'origine hématologique. *Rev Med Interne* 2012; 33:15-18.
 10. Porter JB. Practical management of iron overload. *Br J Haematol* 2001;115(2):239-252.
 11. Andrews NC. Closing the Iron Gate. *NEJM* 2012; 366(4):376-377.
 12. Andrews NC. Forging a field; the golden age of iron biology. *Blood* 2008;112 (2);219-30.
 13. Grotto HZ. Anaemia of cancer: an overview of mechanisms involved in its pathogenesis. *Med Oncol* 2008;25(1):12-21.
 14. Simpson RJ, McKie AT. Regulation of intestinal iron absorption: the mucosa takes control? *Cell Metab* 2009;10:84-7.
 15. Kell DB. Iron behaving badly: inappropriate iron chelation as a major contributor to the aetiology of vascular and other progressive inflammatory and degenerative diseases. *BMC Med Genomics* 2009; 2:2. 10.1186/1755-8794-2-2.
 16. Esposito BP, Breuer W, Sirankapracha P et al. Labile plasma iron in iron overload: redox activity and susceptibility to chelation. *Blood* 2003;102:2670-2677.
 17. Cabantchik ZI, Breuer W, Zanninelli G et al. LPI-labile plasma iron in iron overload. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18(2):277-285.
 18. Kakhlon O, Cabantchik ZI. The labile iron pool: characterization, measurement, and participation in cellular processes (1). *Free Radic. Biol. Med* 2002;33:1037-1046.
 19. Brittenham GM. Iron-Chelating Therapy for Transfusional Iron Overload. *NEJM* 2011;364:146-56.
 20. Márquez AM. The reactive oxygen species (ROS) production in the mitochondria of *Saccharomyces cerevisiae*. *Revista especializada en ciencias químico-biológicas* 2012; 15(2): 97-103.
 21. Prus E, Fibach E. Uptake of non-transferrin iron by erythroid cells. *Anemia* 2011 (2011) 945289.
 22. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001;276:7806-10.
 23. Peyssonnaud C, Zinkernagel AS, Datta V, et al. TLR4-dependent hepcidin expression by myeloid cells in response to bacterial pathogens. *Blood* 2006;107:3727-3732.
 24. Wang RH, Li C, Xu X, et al. A role of SMAD4 in iron metabolism through the positive regulation of hepcidin expression. *Cell Metab* 2005;2:399-409.
 25. Kautz L, Meynard D, Besson-Fournier C, et al. BMP/Smad signaling is not enhanced in Hfe-deficient mice despite increased Bmp6 expression. *Blood* 2009;114: 2515-20.
 26. Muncie A, Herbert L, James S. Alpha and Beta Thalassemia. *Am Fam Physician* 2009;80(4):339-44.
 27. Kushner JP, Porter JP, Olivieri NF. Secondary iron overload. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2001;2001:47-61.
 28. Glanville J, Eleftheriou P, Porter J. MRI evidence of cardiac iron accumulation in myelodysplasia and unusual anaemias. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2006;108:Abstract 1553.
 29. Wood JC, Tyszka JM, Carson S, et al. Myocardial iron loading in transfusion dependent thalassemia and sickle cell disease. *Blood* 2004;103:1934-1936.
 30. Olivieri NF. Progression of iron overload in sickle cell disease. *Semin Hematol* 2001;38(1, Suppl 1):57-62.
 31. Adams RJ, Brambilla D, Optimizing Primary Stroke Prevention in Sickle Cell Anemia (STOP 2) Trial Investigators, Discontinuing prophylactic transfusions used to prevent stroke in sickle cell disease. *NEJM* 2005;353:(26) 2769-2778.
 32. Mahesh S, Ginzburg Y, Verma A. Iron overload in myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma* 2008;49:427-38.
 33. Tanno T, Porayette P, Sripichai O, et al. Identification of TWSG1 as a second novel erythroid regulator of hepcidin expression in murine and human cells of the iron regulatory protein hepcidin. *Blood* 2009;114:181-186.
 34. Malcovati L, Della Porta MG, Pascutto C, et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol* 2005;23:7594-7603
 35. Balducci L. Transfusion independence in patients with myelodysplastic syndromes: Impact on outcomes and quality of life. *Cancer* 2006;106:2087-2094.
 36. Cançado RD, Sobracarga e queração de ferro na anemia falciforme. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2007; 29(3): 316-326.
 37. Camaschella C, Poggiali E. Towards explaining "unexplained hyperferritinemia." *Haematologica* 2009;94:307-9.
 38. Brittenham GM, Badman DG. Non-invasive measurement of iron: report of an NIDDK workshop. *Blood.* 2003;101:15-19.
 39. McLaren CE, Barton JC, Adams PC, et al. Hemochromatosis and Iron Overload Screening (HEIRS) study design for an evaluation of 100,000 primary care based adults. *Am J Med Sci* 2003;325:53-62.
 40. Araújo A, Drelichman G, Cançado RD, et al. Management of iron overload in Latin America. *Hematol.* 2009;14(1):14-32.
 41. St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W, et al. Non-invasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood.* 2005;105(2):855-861.
 42. Anderson LJ, Westwood MA, Holden S et al. Myocardial iron clearance during reversal of siderotic cardiomyopathy with intravenous desferrioxamine: a

- prospective study using T2* cardiovascular magnetic resonance. *Br J Haematol* 2004; 127:348-355.
43. Takatoku M, Uchiyama T, Okamoto S et al. Retrospective nationwide survey of Japanese patients with transfusion-dependent MDS and aplastic anemia highlights the negative impact of iron overload in morbidity/mortality. *Eur J Haematol* 2007;78:487-494.
44. Wood JC, Otto-Duessel M, Aguilar M et al. Cardiac iron determines cardiac T2*, T2, and T1 in the gerbil model of cardiomyopathy. *Circulation* 2005;112:535-543
45. di Tucci AA, Matta G, Deplano S et al. Myocardial iron overload assessment by T2* magnetic resonance imaging in adult transfusion dependent patients with acquired anemias. *Haematologia* 2008;93:1385-1388.
46. Cohen AR, Galanello R, Piga A, et al. Safety and effectiveness of long-term therapy with the oral iron chelator deferiprone. *Blood*. 2003;102(5):1583-1587.
47. Berdoukas V, Chouliaras G, Moraitis P, et al. The efficacy of iron chelator regimes in reducing cardiac and hepatic iron in patients with thalassaemia major: a clinical observational study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2009;11:20.
48. Cappellini MD, Cohen A, Piga A, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. *Blood* 2006;107(9):3455-3462.

Comparação entre Ureterolitotomia Laparoscópica Transperitoneal e Ureterolitotripsia Endoscópica para Tratamento de Grandes Cálculos Ureterais Proximais: Estudo Prospectivo de 20 Casos

João Paulo de Bessa Teixeira¹, Marco Antônio Quesada Fortes², José Fernando Callijão de Araújo³, Maurício Rubinstein⁴

RESUMO

Objetivo: Comparar a eficácia da ureterolitotomia laparoscópica transperitoneal (ULT) e ureterolitotripsia endoscópica (UE) para o tratamento de grandes cálculos localizados no ureter proximal. **Métodos:** Estudo prospectivo foi realizado entre janeiro de 2008 a abril de 2010 e incluiu 20 pacientes com grandes cálculos ureterais proximais que foram tratados com ureterolitotomia laparoscópica transperitoneal ou ureterolitotripsia endoscópica. Os pacientes foram divididos em dois grupos aleatoriamente. **Resultados:** Nove entre 10 ureterotomias laparoscópicas foram realizadas sem intercorrências. O tempo operatório médio foi de 86,5 min para o tratamento laparoscópico e 76,5 min para a abordagem endoscópica. A média de permanência hospitalar foi de 3,5 dias para o grupo laparoscópico e 3 dias para o grupo endoscópico. O período de convalescência médio foi de 14 dias e 6,5 dias para os grupos laparoscópico e endoscópico, respectivamente. Todos os paciente ficaram assintomáticos, livres do cálculo, sem obstrução ou formação de estenose ureteral após um segmento médio de 9 meses. **Conclusão:** A ureterolitotomia laparoscópica transperitoneal nas mãos de cirurgiões e equipes treinadas na técnica e para casos selecionados é uma alternativa viável, para o tratamento dessa enfermidade comparável com a técnica padrão ouro.

Palavras-chave: cálculo ureteral, laparoscópica, transperitoneal.

Transperitoneal Laparoscopic Ureterolithotomy and Endoscopic Ureterolithotripsy for the treatment of large upper ureteral stones: a prospective analysis of 20 cases

ABSTRACT

Objective: To compare the efficacy of laparoscopic transperitoneal ureterolithotomy (ULT) and endoscopic ureterolithotripsy (EU) for the treatment of large stones located in the proximal ureter. **Methods:** A prospective study was conducted between January 2008 and April 2010 and included 20 patients with large proximal ureteral stones treated with transperitoneal laparoscopic or endoscopic ureterolithotomy ureterolithotripsy. The patients were randomly divided into two groups. **Results:** Nine out of 10 laparoscopic ureterotomias

Correspondência

Serviço de Urologia
Hospital Universitário Gaffrée e
Guinle
Rua Mariz e Barros, 775 - Tijuca
20270-004 - Rio de Janeiro/RJ
Brasil
E-mail: teixeirabessajp@gmail.com

¹Urologista, Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Medicina - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. ²Prof. Dr. em Urologia pela Escola Paulista de Medicina, Staff do Serviço de Urologia do Hospital Municipal da Piedade. ³Urologista, Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia, Staff do Serviço de Urologia do Hospital Municipal da Piedade. ⁴Prof. Dr. em Medicina pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Professor Orientador Permanente do Programa de Pós-Graduação em Medicina - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro.

was uneventful. Mean operative time was 86.5 min for the laparoscopic treatment and 76.5 min for the endoscopic approach. The mean hospital stay was 3.5 days for the laparoscopic group and 3 days for the endoscopic group. The average convalescence period was 14 days and 6.5 days for laparoscopic and endoscopic groups, respectively. All patients were asymptomatic, free of calculus, without obstruction or ureteral stricture formation after a middle segment of 9 months.

Conclusion: Laparoscopic transperitoneal ureterolithotomy the hands of surgeons and staff trained in the art and in selected cases is a viable alternative for the treatment of this disease comparable with the gold standard technique.

Keywords: ureteral calculus, laparoscopic, transperitoneal.

INTRODUÇÃO

Com o advento da melhoria do instrumental de endourologia e da introdução da litotripsia extracorpórea por ondas de choque (LEOC)¹, a necessidade de cirurgias abertas como a ureterolitotomia tornou-se menos comum para o tratamento da litíase ureteral². No entanto, ainda existem alguns cálculos ureterais que são de difícil tratamento por meios minimamente invasivos, ou seja, grandes cálculos, impactados e densos. Para esses cálculos pode haver necessidade de cirurgia convencional ou outras técnicas invasivas. A cirurgia videolaparoscópica³ vem como alternativa para o tratamento desta enfermidade. Como na cirurgia aberta, a ureterolitotomia laparoscópica⁴ pode ser realizada pela abordagem retroperitoneal e transperitoneal. Nesse ensaio, procurou-se comparar a eficácia da ureterolitotomia laparoscópica transperitoneal (ULT) e ureterolitotripsia endoscópica (UE) para o tratamento de grandes cálculos ureterais (> 2,5 cm) localizados em ureter proximal (até 4 cm abaixo da junção ureteropélvica).

MÉTODOS

Esse estudo prospectivo foi realizado entre janeiro de 2008 a abril de 2010 e incluiu 20 pacientes (8 homens e 12 mulheres) com grandes cálculos ureterais proximais que foram tratados com ureterolitotomia laparoscópica transperitoneal ou ureterolitotripsia endoscópica. Os pacientes foram divididos em dois grupos aleatoriamente. Dois pacientes foram encaminhados diretamente a ULT devido à falha de tratamento endoscópico anterior.

Todos os cálculos estavam impactados por no mínimo 7 dias antes que o paciente fosse incluído no estudo. Sete casos foram do lado

esquerdo e 13 do lado direito. Todos os pacientes tinham antecedentes de cálculos urinários e tratamento para infecções urinárias de repetição. Todos os pacientes foram submetidos a exames laboratoriais (creatinina sérica, contagem de hemoglobina) e estes estavam normais em todos os pacientes, além de urinoculturas negativas no momento da intervenção. Os mesmos foram submetidos a exames de imagem (ultrassonografias abdominais, urografia excretora e tomografia computadorizada). Critérios de exclusão: múltiplos cálculos, insuficiência renal e infecção urinária ativa.

Técnicas Cirúrgicas

Ureterotomia laparoscópica transperitoneal^{5,6} (10 pacientes)

Um filme de Raios-X foi obtido imediatamente antes da cirurgia para confirmação da posição do cálculo. Sob anestesia geral, os pacientes foram posicionados em litotomia, e uma ureterografia retrograda foi obtida para confirmar a permeabilidade do ureter abaixo do cálculo. Os pacientes foram então posicionados em decúbito lateral direito ou esquerdo a cerca de 45° (Figura 1). Um cateter Folley e uma sonda nasogástrica foram inseridos para drenar a bexiga e descomprimir o estômago. Pneumoperitônio foi obtido através da técnica da agulha de Veress, inserido logo acima da cicatriz umbilical. Em um portal de 10 mm (portal I) foi inserida ótica de 30° acoplado à câmera onde foi visualizada a cavidade peritoneal para prevenção de aderências ou eventual trauma cirúrgico. Portais de trabalho de 12 mm e 5 mm (portais II e III) respectivamente, foram inseridos sob visão direta na linha hemiclavicular em ambos os lados, paralelamente ao portal da câmera (Figuras 2 e 3).

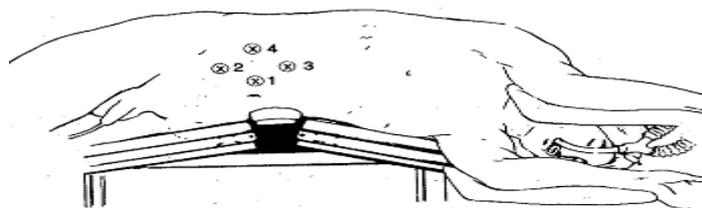


Fig. 1. Port position : 1st port at the level of umbilicus just lateral to rectus muscle, 2nd and 3rd port at midclavicular line above and below umbilicus, 4th port (if needed) at anterior axillary line between the 2nd and 3rd port.

Figura 1. Posição dos portais: 1º portal ao nível do umbigo imediatamente lateral ao músculo reto abdominal, 2º e 3º portais, na linha hemiclavicular acima e abaixo do umbigo, 4º portal (se necessário) na linha axilar anterior, entre o 2º e 3º portais

A abordagem transmesocólica⁷ foi escolhida para todos os pacientes. O peritônio posterior foi incisado medialmente ao cólon descendente (lado esquerdo) e ascendente (lado direito). O cálculo foi identificado devido a abaulamento ureteral e confirmado por uma resposta tátil utilizando uma pinça atraumática. A ureterotomia longitudinal foi feita sobre o cálculo usando bisturi laparoscópico. Após a retirada do cálculo, o mesmo era colocado em um saco anteriormente preparado (geralmente um dedo de luva cirúrgica



Figura 2. Paciente em decúbito lateral E com 3 portais

ca) e deixado de lado para remoção ao final do procedimento. Um cateter duplo J foi sempre posicionado no ureter por via anterógrada antes do fechamento do mesmo através de sutura interrompida com poliglatina 3-0. Após a conclusão do procedimento, um dreno tubular era posicionado sob visão direta paralelamente a sutura ureteral, e este removido após o segundo dia de pós-operatório desde que a drenagem fosse inferior a 50 ml/dia. O cateter duplo J foi removido dos pacientes após 30 dias por via endoscópica.



Figura 3. Paciente em decúbito lateral D com 3 portais

Ureterolitotripsia endoscópica 10 pacientes

Utilizou-se o método clássico para ureterolitotripsia^{8,9}. Resumidamente, após anestesia regional, os pacientes foram posicionados em litotomia e ureteroscópio foi usado para pielografia retrógrada e posicionamento do guia. O ureteroscópio rígido (7,5 Pe. KARL STORZ 27400®) foi utilizado para a visão direta do cálculo. Um litotritor pneumático foi utilizado para a fragmentação do cálculo, e os fragmentos foram removidos de acordo com a preferência do cirurgião e sua dificuldade durante a cirurgia. Após a remoção do cálculo, uma pielografia retrógrada foi realizada para avaliar a lesão ureteral. Um cateter duplo J foi posicionado em todos os pacientes e retirado após 15 dias.

RESULTADOS

A média de idade dos pacientes era de 40 anos (variação de 19-61 anos) e o tamanho médio do cálculo era de 2,85 centímetros (intervalo de 2,2-3,5 cm). Nove entre 10 ureterotomias laparoscópicas¹⁰ foram realizadas sem intercorrências. Um paciente necessitou de conversão para cirurgia aberta, antes de o ureter ser abordado, devido a aderências secundárias a uma cirurgia previa de cólon.

O tempo operatório médio foi de 86,5 min (intervalo de 68 - 105 min) para o tratamento laparoscópico (excluindo o paciente que necessitou de conversão aberta [230 min]) e 76,5 (intervalo de 64-89 min) para a abordagem endoscópica. O paciente que necessitou de conversão aberta foi mantido no hospital durante 10 dias. A média de permanência hospitalar foi de 3,5 dias (variando de 2 a 5 dias) para o grupo laparoscópico e 3 dias (faixa de 2 a 4 dias) para o grupo endoscópico. Não houve complicações intra-operatórias. Ocorreu perda de urina prolongada em dois pacientes (7 a 9 dias respectivamente), que utilizaram o método laparoscópico estes foram tratados com manutenção do cateter de Foley e dreno abdominal. Todos os pacientes submetidos à laparoscopia ficaram livres do cálculo após o procedimento, inclusive aquele que realizou conversão cirúrgica. No grupo do método endoscópico, 3 paciente tiveram migração do cálculo para a pelve renal. Todos os três pacientes foram posteriormente submetidos a uma bem sucedida nefrolitotripsia percutânea (PCNL), pois o cirurgião não pode chegar ao cálculo durante a ureteroscopia. Pacientes submetidos à ureterolitotripsias retrógradas permaneceram no hospital por 2 a 4 dias e o cateter duplo J foi retirado após 15 dias. Aqueles submetidos à PCNL permaneceram no hospital

por um período médio de 3 dias.

O período de convalescência médio foi de 14 dias (7-21 dias) e 6,5 dias (3-10 dias) para os grupos laparoscópico e endoscópico, respectivamente. Todos os paciente ficaram assintomáticos, livres do cálculo, sem obstrução ou

formação de estenose ureteral após um segmento médio de 9 meses, que inclui ultra-sonografia e raios X abdominais em 6 semanas e urografia intravenosa aos 6 meses de pós-operatório¹¹. Não houve deterioração da função renal (Tabela1).

Tabela 1. Comparação entre ULT e UE

Critério	ULT	UE
Tempo Operatório (Min)	85.2 (68-105)	76.5 (64-89)
Taxa de Complicação, %.	10 (1)	30 (3)
Vasamento de Urina no Pós-operatório	2	0
Média de Dias de Internação Hospitalar	3.8	3.5
Conversão para Cirurgia Aberta	1	0
Porcentagem Livre de Cálculo em um Procedimento	100	70
Média de dias de convalescência	13.7 (7-21)	6.5 (3-10)

Ureterolitotripsia Endoscópica (UE); Ureterolitotomia Laparoscópica transperitoneal (ULT)

DISCUSSÃO

A maioria dos autores considera LEOC e ureterolitotripsia endoscópica como padrão ouro para o tratamento para o cálculo ureteral (Harrison et al.), principalmente devido a menor morbidade. No entanto, cerca de 7% dos cálculos ureterais tratados por via endoscópica requerem um novo procedimento. E a cirurgia aberta ainda é realizada em até 10% dos pacientes com litíase ureteral. Além disso, nos cálculos tratados com LEOC, o re-tratamento com o mesmo método é necessário em até 36% dos pacientes, e a utilização de procedimentos auxiliares (incluindo ureteroscopia) são necessários em até 46%.

Certamente, para o cálculo ureteral que exige várias sessões de LEOC ou mais de uma intervenção ureteroscópica, a remoção por um único procedimento pode ser uma escolha melhor. Ureterolitotomia laparoscópica é uma alternativa, proporcionando as semelhantes vantagens de procedimentos endourológicos e da LEOC, ou seja, um curto período de internação e baixa morbidade. A ULT também oferece o benefício da cirurgia aberta, ou seja, remoção do cálculo em um único procedimento. A menor taxa de permanência hospitalar e retorno as atividades laborais em um período relativamente curto diminuem o custo total que o sistema de saúde e previdenciário nacional irão ter com esse paciente.

A laparoscopia não é um substituto para as técnicas de LEOC ou da ureterolitotripsia endoscópica, mas é uma adição ao arsenal mínima-

mente invasivo. Os nossos resultados, a pesar de uma amostra de estudo populacional pequeno, demonstra-se sem sombra de duvida bastante semelhante aos de muitos estudos reportados de ULT pelo mundo inteiro^{12,13,14} (Tabela 2), incluído as taxas de complicações, tais como a perda de urina, o uso ou não de cateter duplo J, o fechamento do ureter após a retirada do cálculo. Perda de urina para a cavidade peritoneal é uma das desvantagens desta abordagem. No entanto, não se adiciona à morbidade enquanto a urina estiver drenada corretamente.

A sutura ureteral e a colocação do cateter duplo J são questões controversas na literatura. Alguns autores não fecham o ureter e não colocam o cateter, com resultados favoráveis. Se o ureter é patente (como em nosso estudo), o vazamento tende a diminuir com o passar do tempo. No estudo atual, a ureterolitotomia foi fechada com suturas interrompidas com fio absorvível e sempre foi utilizado o cateter duplo J, pois acreditamos que isso adiciona segurança à ureterotomia laparoscópica transperitoneal. Outra discussão é o uso da abordagem transperitoneal ou a retroperitoneal^{15,16,17}, ambas tem vantagem e desvantagem. A técnica retroperitoneal tem como vantagem a curva de aprendizagem menor, o acesso retroperitoneal é mais rápido de ser obtido e tem menor morbidade no pós-operatório. Mas como desvantagem apresenta o espaço de trabalho reduzido e maior dificuldade em ser utilizada em paciente obeso. Já a técnica transperitoneal¹⁸ tem como

vantagem o maior espaço e na maioria dos serviços uma maior familiaridade dos cirurgiões com essa abordagem devido à experiência previa vinda do treinamento da cirurgia geral (um dos motivos que optamos por essa técnica). Como desvanta-

gem a maior morbidade, necessidade de elevação de pressão intra-abdominal por maior pneumoperitônio, e como consequências aumento da resistência vascular e diminuição da taxa de filtração glomerular.

Tabela 2. Experiência Mundial com a ULT

Séries	Nº de pts	Media do tempo operatório (min)	Dias de vazamento de urina em pós-operatório	Média de internação hospitalar	Taxa do nº de complicações	Conversão para cirurgia aberta	% live de cálculo	Fecha-mento de Ureterolitotomia (n)	Uso de cateter duplo J (n)
Raboy et al (1992)	1	NA	Não	NA	Não	Não	100	Sim (1)	Sim (1)
Harewood et al (1994)	9	158 (80-265)	1-3	5.2 (2-13)	4 (44)	Não	100	Sim (9)	Sim (9)
Bellman & Smith (1994)	2	NA	Não	NA	Não	Não	100	Não	Sim (2)
Micali et al (1997)	6	245 (198- 256)	NA	3 (1-6)	2 (33)	1	83	Sim (6)	Sim (6)
Turk et al (1998)	21	90	NA	(1-4)	NA	Não	90	Sim (21)	Sim (21)
Keeley et al (1999)	14	105 (60-160)	1-12	5.6 (4-8)	2 (14)	Não	100	Sim (5)	Sim (9)
Nualyond and Taweemonkongsap (1999)	10	181 (120-270)	6.6	(5-23)	Não	Não	100	Sim (6)	NA
Feyaertz et al (2001)	24	107	0	3.8 (2-10)	2 (8.3)	3 (4)	95	Sim (23)	Sim (17)
Skrepetis et al (2001)	18	130 (110-190)	1-10	3.2 (2-5)	4 (22.2)	Não	100	Sim (18)	Sim (5)
Estudo atual	10	86.5 (68-105)	7-9	3.5	Não	1	100	Não	Sim (10)

CONCLUSÃO

O estudo demonstra que ureterolitotomia laparoscópica transperitoneal nas mãos de cirurgiões e equipes treinadas na técnica e para casos

selecionados¹⁹ é uma alternativa viável, associada à boa taxa de sucesso e baixo índice de complicações, bem próximos às técnicas clássicas para o tratamento da ureterolitíase.

REFERÊNCIAS

- Koch J, Balk N, Wilbert DM, et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy of upper ureteral stones: In situ v push-and-smash treatment. *J Endourol* 1991;5:195.
- Assimos DG, Boyce WH, Harrison LH, et al. The role of open stone surgery since extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol* 1989;142:263.
- Micali S, Moore RG, Averch TD, et al. The role of laparoscopy in the treatment of renal and ureteral calculi. *J Urol* 1997; 157:463.
- Feyaerts A, Rietbergen J, Navarra S, et al. Laparoscopic ureterolithotomy for ureteral calculi. *Eur Urol* 2001;40:609.
- Raboy A, Ferzli GS, Ioffreda R, et al. Laparoscopic ureterolithotomy. *Urology* 1992;39:223.
- Bellman GC, Smith AD. Special considerations in the technique of laparoscopic ureterolithotomy. *J Urol* 1994;151:146.
- Bose TK, Shaw RE. Transperitoneal ureterolithotomy. *Br J Urol* 1975;47:613.
- Watson GM, Landers B, Nauth-Misir R, Wickham JEA. Developments in the ureteroscopes, techniques and accessories associated with laser lithotripsy. *World J Urol* 1993;11:19.
- Perez - Castro Ellendt E, Martinez - Piniro JA. Transurethral ureteroscopy. A current urological procedure. *Arch Esp Urol* 1980;33(5):445-60.
- Harewood LM, Webb DR, Pope AJ. Laparoscopic ureterolithotomy: The results of an

- initial series and an evaluation of its role in the management of ureteric calculi. *Br J Urol* 1994; 74:170.
11. Gaur DD, Trivedi S, Prabhudesai MR, et al. Laparoscopic ureterolithotomy: Technical considerations and long-term follow-up. *BJU Int* 2002;89:339.
 12. Keeley FX, Gialas I, Pillai M, et al. Laparoscopic ureterolithotomy: The Edinburgh experience. *BJU Int* 1999;84:765.
 13. Nualyong C, Taweemonkongsap T. Laparoscopic ureterolithotomy for upper ureteric calculi. *J Med Assoc Thai* 1999;82:1028.
 14. Kijvikai K, Patcharatrakul S. Laparoscopic ureterolithotomy: Its role and some controversial technical considerations. *Int J Urol* 2006;13:206.
 15. Sinha R, Sharma N. Retroperitoneal laparoscopic management of urolithiasis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 1997;7:95.
 16. Demirci D, Gulmez I, Ekmekcioglu O, et al. Retroperitoneoscopic ureterolithotomy for the treatment of ureteral calculi. *Urol Int* 2004;73:234.
 17. Nouira Y, Kallel Y, Binous MY, et al. Laparoscopic retroperitoneal ureterolithotomy: Initial experience and review of literature. *J Endourol* 2004;18:557.
 18. Turk I, Deger S, Roigas J, et al. Laparoscopic ureterolithotomy. *Techn Urol* 1998;4:29.
 19. Flasko T, Holman E, Kovacs G, et al. Laparoscopic ureterolithotomy: The method of choice in selected cases. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2005;15:149.

Avaliação do Conhecimento dos Alunos de Graduação em Medicina da Escola de Medicina e Cirurgia (EMC) da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO) Acerca da Ausculta Cardíaca e de sua Significância Clínica

Roger Mendes de Abreu¹, Maria do Carmo Valente de Crasto²

RESUMO

Introdução: A ausculta cardíaca fornece dados tão importantes quanto os de outros exames modernos, porém, requer treino e tempo para ser realizada. A pressão para que se atendam mais pacientes em menos tempo e a ilusão de que os exames complementares são mais relevantes, torna-a cada vez mais negligenciada. Esse estudo avaliou e quantificou os conhecimentos sobre ausculta cardíaca dos alunos do 4º ao 9º períodos de medicina da EMC, com intuito de alertar essa escola médica sobre uma falha no ensino da semiologia: a inversão do raciocínio clínico lógico. **Metodologia:** Estudo transversal, aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, com 223 alunos que responderam um questionário de dez perguntas dividido em um bloco sobre as bulhas e outro sobre sopros cardíacos, a partir dele foi feita uma análise do desempenho por tema e no total de questões por período e na amostra total. A análise estatística foi realizada através da análise de variância e pelo Qui quadrado e o valor p foi considerado significativo quando menor que 0,05. **Resultados:** Participaram 43 (19%), 39 (17%), 36 (16%), 35 (16%), 37 (17%) e 33 (15%) alunos do 4º ao 9º períodos, respectivamente. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os períodos, por bloco e no geral. O resultado final foi insatisfatório e classificado como “baixo aprendizado”. **Conclusões:** Nossa amostra apresentou baixo aprendizado, demonstrando pouca atenção, por docentes e discentes, às atividades à beira do leito e que a EMC tem doutrinado médicos em um modelo de saúde que desprestigia os médicos e desrespeita os pacientes.

Palavras-chave: educação médica, ausculta cardíaca, semiologia.

Evaluations of knowledge of students graduate in medicine from EMC-UNIRIO about cardiac auscultation and its clinical significance

ABSTRACT

Introduction: Cardiac auscultation provides data as important as other modern tests, however, requires training and time to be performed. The pressure to meet more patients in less time and the illusion that the complementary exams are more important, makes it increasingly neglected. This study evaluated and quantified the cardiac auscultation knowledge of students of the 4th to 9th

Correspondência

Serviço de Cardiologia
Hospital Universitário Gaffrée e
Guinle
Rua Mariz e Barros, 775 - Tijuca
20270-004 - Rio de Janeiro/RJ
Brasil
E-mail: abreumendesroger@gmail.
com

¹Médico formado no curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO). ²Professora Associada da Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Departamento de Medicina Especializada (DEMESP).

periods of medicine at EMC, with the purpose of alerting this medical school about a failure in the teaching of semiology: the reversal of clinical reasoning logical. Methodology: Cross sectional study, approved by the Ethics and Research Committee of the University Hospital Gaffrée e Guinle (HUGG), with 223 students who answered a questionnaire of ten questions divided into a block about auscultation of heart tones and another about heart murmurs, from there it was made an analysis of the performance of the subjects in each block and in the total number of issues for period and the total sample. The Statistical analysis was performed using analysis of variance and the chi-square and p value was considered significant when less than 0,05. Results: Participated 43 (19%), 39 (17%), 36 (16%), 35 (16%), 37 (17%) and 33 (15%) students of the 4th to 9th periods, respectively. There was no statistically significant difference between periods, by block and generally. The end result was unsatisfactory and classified as “poor learning”. Conclusions: Our sample showed poor learning, demonstrating little attention, by teachers and students, for the activities at the bedside and that EMC has indoctrinated doctors into a medical model of health that depreciates the doctors and disrespects the patients.

Keywords: medical education, cardiac auscultation, semiology.

1. INTRODUÇÃO

A história da medicina ocidental pode ser dividida em três períodos históricos e conceituais bem definidos. O primeiro momento, denominado “medicina ao lado da cama”, foi concebido através das teorias de Hipócrates e, posteriormente, de Galeno, os quais sintetizaram as ideias dos adeptos de Hygéia (deusa da saúde), que propunham que a saúde dependia primordialmente da interação harmoniosa do homem com o ambiente, levando em conta aspectos comportamentais e dietéticos, sendo a doença o resultado de um desajuste social, e dos seguidores de Asclépius (deus da medicina), que, por sua vez, acreditavam ser papel do médico tratar o doente sem se preocupar em corrigir distorções no modo de vida deste, uma vez que as doenças eram produto de desarranjos inerentes ao organismo e completamente desvinculados ao meio em que ele habita. Esse primeiro estágio da medicina foi dominante no Ocidente até o fim do século XVIII e tinha como principal característica situar o paciente no centro do processo médico. Nesse contexto, o médico era um verdadeiro “generalista” e tinha uma visão holística do enfermo, tratando-o como um todo, através da observação dos sinais e sintomas que este apresentava e correlacionando-os com os aspectos psicossociais que entremeavam a vida deste indivíduo.

Em meados do século XVIII, e mais especificamente a partir do XIX, a medicina evoluiu para uma fase dita “hospitalar”, influenciada pela Revolução Industrial e urbanização crescente das cidades, que categorizou as doenças em conjuntos de sinais e sintomas objetivos e classificáveis, num método cartesiano de pensamento, o qual outorgou ao médico o papel de protagonista na abordagem terapêutica e transformou o paciente em um mero caso. Com esse fim, foi desenvolvida uma infinidade de instrumentos para o exame externo e interno do paciente, substituindo progressivamente a observação cuidadosa dos sinais e sintomas e o diálogo entre médico e paciente pelo tecnicismo. Sem dúvida, um marco dessa era foi à invenção do estetoscópio por René Laennec em 1816, o qual apresenta em sua obra *De l'Auscultation Médiante*, publicada em agosto de 1819, a ideia de se utilizar um instrumento ou mediador para ouvir sons no interior do corpo humano.

A seguir transcrevo *ipsis litteris* o belo relato

do autor acerca da criação deste instrumento, tão presente em nossos dias atuais: *“Em 1816, eu fui consultado por uma jovem mulher com sintomas de uma doença cardíaca, e nesse caso a percussão, bem como a aplicação da mão, eram de pouca serventia, em virtude do grande grau de adiposidade da paciente. O outro método chamado escuta direta era inadmissível, tendo em vista a idade e o sexo dela. De repente, me lembrei de um simples e bem conhecido fato em acústica, a grande nitidez com que se ouve o arranhar de um pino em uma extremidade de uma peça de madeira ao aplicar o nosso ouvido no outro lado. Então, eu não só solicitei um laminado de papel em uma espécie de cilindro, como também apliquei o final do mesmo na região do coração e a outra extremidade no meu ouvido, e fiquei surpreso e satisfeito ao descobrir que eu podia, assim, perceber a ação do coração de uma maneira muito mais clara e distinta do que se eu alguma vez tivesse sido capaz de fazer isso pela aplicação imediata do meu ouvido.”*

Modernamente, a medicina vive sua terceira etapa evolutiva, a qual pode ser denominada “fase laboratorial”, advinda da invenção do computador, da microscopia eletrônica e mais recentemente da biologia molecular. Nela, as doenças deixam de ser vistas como disfunções orgânicas e passam a refletir desarranjos celulares e, em última análise, moleculares, transformando o paciente em não apenas um caso, mas um objeto a ser manipulado e explorado.

Avaliando a linha temporal da medicina, percebe-se claramente que esta evoluiu de uma primeira fase observacional, para uma segunda investigativa e culminou em sua atual faceta invasiva. Essa evolução, longe de ser maléfica, foi extremamente benéfica do ponto de vista de elucidar a fisiopatologia das doenças, facilitando a compreensão das mesmas e o desenvolvimento de estratégias terapêuticas visando à cura, controle ou, muitas vezes, apenas um conforto para o paciente. Por sua vez, todo esse mecanicismo teve como graves consequências a formação de médicos tecnicistas e o surgimento de uma gama cada vez maior de especialidades e, em alguns casos, até de subespecialidades, que a despeito de proporcionarem uma análise e abordagem mais minuciosa das doenças, trouxeram uma pior compreensão do homem como um todo, um indivíduo que não pode ser decomposto em partes como uma equação matemática, mas que deve ser encarado como um ser biopsicossocial.

Exatamente neste ponto o ensino atual da

medicina tem falhado, pois o estudante ao entrar na faculdade é prontamente indagado pelos colegas, familiares e, inúmeras vezes, pelos professores, acerca de qual especialidade pretende seguir. Ao longo de todo o curso é dada enorme ênfase à interpretação de exames, ao domínio da técnica dos procedimentos, à memorização de esquemas terapêuticos e ao conhecimento dos guidelines mais recentes, esquecendo-se de que estes são apenas consequência de uma boa propedêutica médica.

Nesse sentido, o tema ausculta cardíaca é emblemático, uma vez que os dados obtidos através dessa modalidade de exame físico são tão importantes quanto os achados de outros métodos propedêuticos atualmente disponíveis, por mais sofisticados que sejam. Além disso, essa é a parte do exame clínico que requer maior treino, concentração e tempo para que seja executada de forma satisfatória, o que contraria a lógica capitalista imposta pelo sistema de saúde atual, tanto público quanto privado, de atender um número maior de pacientes no menor tempo possível, diminuindo custos e aumentando os lucros. Outro ponto fundamental é o verdadeiro lobby que a “indústria da saúde” exerce sobre os médicos, seduzindo-os a abandonarem a semiologia em prol dos exames complementares com o argumento de que estes são mais acurados e podem ser interpretados de forma independente da clínica, o que é um erro grosseiro.

É fato que uma ausculta cardíaca satisfatória guia o médico para a conduta mais apropriada a ser tomada em busca do correto diagnóstico, evitando gastos expressivos com exames complementares desnecessários, ou a incorreta interpretação destes, quando analisados fora de um contexto clínico bem estabelecido.

Outro ponto a se ressaltar é que uma propedêutica médica correta, baseada em um criterioso exame físico, embasado posteriormente por métodos propedêuticos adicionais, traz ao médico segurança no exercício da sua profissão e o inigualável prazer de firmar diagnósticos em bases clínicas, motivando-o cada vez mais e protegendo-o de possíveis complicações jurídicas.

O objetivo deste trabalho foi avaliar e quantificar os conhecimentos adquiridos, por estudantes do 4º ao 9º períodos de graduação em medicina da EMC-UNIRIO acerca das técnicas empregadas na ausculta cardíaca e sobre os pos-

síveis significados clínicos de achados frequentes dessa modalidade propedêutica, a fim de demonstrar a EMC-UNIRIO e também a outras escolas médicas uma perigosa falha existente no ensino da semiologia, que é a inversão do raciocínio clínico lógico.

2. MÉTODOS

2.1. Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo transversal, aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, realizado no período de dezembro de 2011 a maio de 2012, com os alunos da graduação em Medicina da EMC UNIRIO.

2.2. Casuística

Foram convidados a participar do estudo todos os alunos do 4º ao 9º períodos, regularmente matriculados nesta instituição.

Após lerem e assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido, todos os que concordaram em participar responderam anonimamente a um questionário composto de dez questões objetivas que avaliavam os conhecimentos obtidos acerca das técnicas empregadas na ausculta cardíaca e significados clínicos de alguns achados comuns advindos da aplicação desse método de exame físico.

Os critérios de exclusão foram: a ausência do aluno no dia selecionado para a pesquisa e a recusa do mesmo de participar.

2.3. Metodologia

O questionário foi dividido em dois blocos, sendo o primeiro composto por seis perguntas sobre a ausculta das bulhas cardíacas, normais e patológicas, e o segundo por quatro questões de sopros cardíacos.

Esta divisão foi estabelecida para avaliar o conhecimento dos alunos sobre as bulhas cardíacas e os sopros, separadamente.

Os resultados foram classificados como “satisfatório” quando houve um índice de acerto de oito questões no total com um mínimo de dois no segundo bloco (6+2; 5+3 ou 4+4) e “regular” quando encontramos um nível de seis acertos totais com um mínimo de três no primeiro bloco e um no segundo bloco (5+1; 4+2 ou 3+3). Qualquer pontuação com menos de seis acertos totais, menos de três no primeiro bloco ou ne-

nhum acerto no segundo bloco foi avaliada como “insatisfatória”.

Essa última classificação objetivou avaliar o conhecimento global dos alunos sobre ausculta cardíaca.

A partir dessa análise três outros índices foram obtidos: “excelente”, quando um mínimo de 70% dos alunos alcançou o nível “satisfatório”; “bom”, quando 50 a 69% obtiveram o índice “satisfatório”; e “ruim” quando menos de 50% al-

cançaram o resultado “satisfatório”.

Para se obter um panorama geral do desempenho, este foi classificado como “alto aprendizado” quando no máximo duas turmas obtivessem um resultado considerado “ruim” na avaliação individual por período; “médio aprendizado” quando até três turmas fossem classificadas como “ruim” e “baixo aprendizado” quando mais de três turmas obtivessem esse resultado (Figura 1).

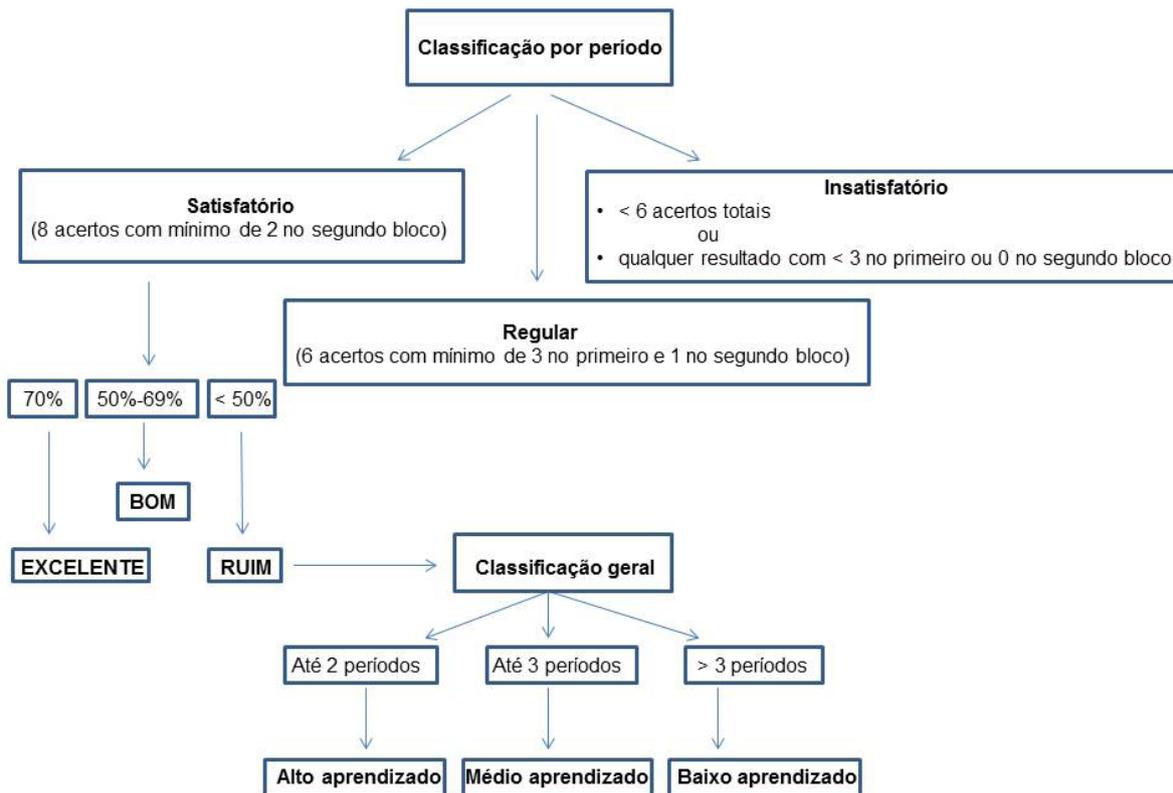


Figura 1. Classificação do desempenho dos alunos, por período e geral

2.4. Análise Estatística

Para cada período calculamos a média, o desvio padrão, o erro padrão da média, a mediana, o mínimo e o máximo dos acertos totais e em cada bloco individualmente.

Em relação ao universo de alunos do 4º ao 9º períodos, foram obtidas as médias, o desvio padrão, o erro padrão da média, a mediana, o mínimo e o máximo dos acertos totais e uma visão dos números absolutos de acertos por bloco, visando avaliar o conhecimento do total de alunos acerca da ausculta das bulhas e sopros cardíacos em separado.

Os dados obtidos foram analisados utilizando-se médias, erro padrão da média, porcentagens e distribuição de frequências. O software

Primer® foi usado para realizarmos análise de variância e comparar as porcentagens através do Qui Quadrado. O valor p foi considerado significativo quando menor ou igual a 0,05.

Os resultados foram expressos através de gráficos quantitativos que mostraram o desempenho de cada período individualmente e, posteriormente, do geral dos alunos. O software utilizado foi o Microsoft Excel 2010®.

3. RESULTADOS

Participaram do estudo 223 alunos, que correspondiam a 49 % de um total de 458 alunos do quarto ao nono períodos, regularmente matriculados no curso de Medicina da EMC, em acordo com a lista numérica da secretaria escolar soli-

citada pelo pesquisador responsável por este estudo. Sendo 19% (43/223) do quarto, 17% (39/223) do quinto, 16% (36/223) do sexto, 16% (35/223) do sétimo, 17% (37/223) do oitavo e 15% (33/223) do nono período.

Em relação à estatística descritiva do primeiro bloco de questões, não encontramos diferenças estatisticamente significativas ($p = 0,352$) entre os períodos (Tabela 1).

A análise de variância dos dados observados no segundo bloco de questões (Tabela 2) não evidenciou diferenças estatisticamente significativas ($p = 0,295$) entre os períodos.

Nos resultados obtidos por período no total de questões (Tabela 3), também não encontramos diferença com significância estatística ($p = 0,443$).

Tabela 1. Estatística descritiva do primeiro bloco de questões

	Média	DP	EPM	Mediana	Mínimo	Máximo
4º p	0,81	0,93	0,14	1	0	3
5º p	0,74	0,75	0,12	1	0	3
6º p	0,50	0,70	0,12	0	0	3
7º p	0,86	0,91	0,15	1	0	3
8º p	0,57	0,73	0,13	1	0	2
9º p	0,67	0,74	0,13	1	0	2

DP - desvio padrão; EPM - erro padrão da média; Análise de variância $p = 0,352$

Tabela 2. Estatística descritiva do segundo bloco de questões

	Média	DP	EPM	Mediana	Mínimo	Máximo
4º p	1,72	0,85	0,13	2	0	3
5º p	1,54	1,00	0,16	2	0	4
6º p	1,64	0,90	0,15	2	0	3
7º p	1,83	1,04	0,18	2	0	4
8º p	1,38	0,92	0,15	1	0	4
9º p	1,45	0,75	0,13	1	0	3

DP - desvio padrão; EPM - erro padrão da média; Análise de variância $p = 0,295$

Tabela 3. Estatística descritiva do total de questões

	Média	DP	EPM	Mediana	Mínimo	Máximo
4º p	0,81	0,93	0,14	1	0	3
5º p	0,74	0,75	0,12	1	0	3
6º p	0,50	0,70	0,12	0	0	2
7º p	0,80	0,90	0,15	1	0	3
8º p	0,57	0,73	0,12	0	0	2
9º p	0,63	0,74	0,13	1	0	2

DP - desvio padrão; EPM - erro padrão da média; Análise de variância $p = 0,443$

A análise do desempenho dos alunos, em cada bloco de questões, demonstrou que não houve mais de três acertos no primeiro bloco (Gráfico 1), composto por seis questões, e trinta e oito alunos (17%) acertaram mais de duas (50%) questões no segundo bloco, em um total 223 participantes.

Na análise do primeiro bloco, não encon-

tramos diferença estatisticamente significativa da porcentagem de acertos entre os períodos ($p = 0,598$).

Nenhum estudante avaliado acertou todas as questões do primeiro bloco (Gráfico 1) e apenas quatro (2 %) acertaram todas as perguntas do segundo bloco (Gráfico 2).

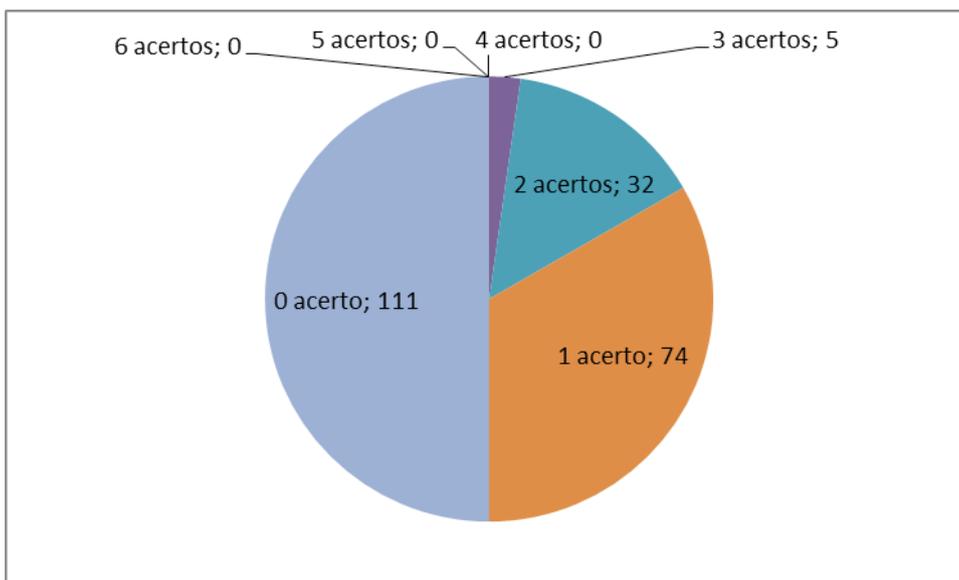


Gráfico 1. Número de acertos do total de alunos no primeiro bloco de questões

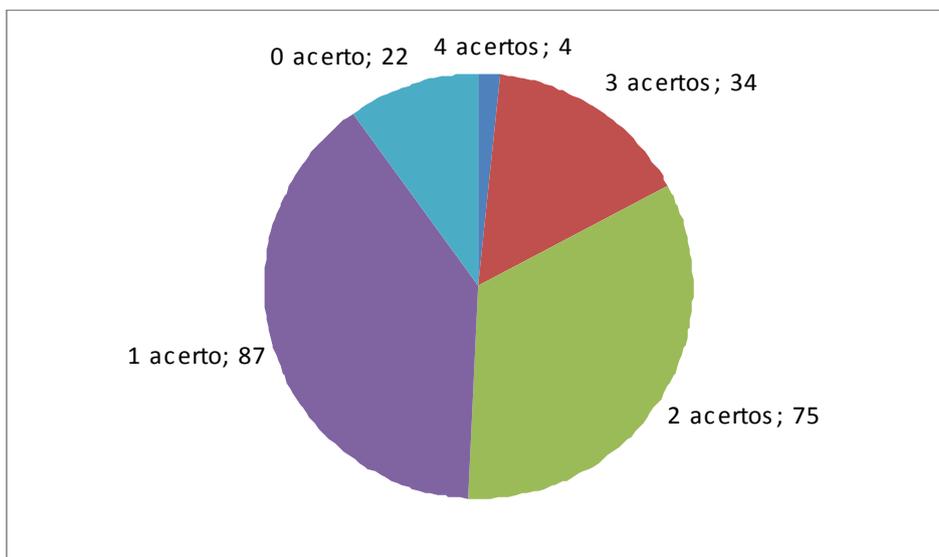


Gráfico 2. Número de acertos do total de alunos no segundo bloco de questões

Não existiram diferenças estatisticamente significativas ($p = 0,276$) entre os períodos na porcentagem de acertos no segundo bloco.

O número de alunos que não obteve acertos no primeiro bloco (Gráfico 1) foi de cento e onze (50%) e, no segundo (Gráfico 2), vinte e dois (10%). No geral, nove (4%) erraram todas as questões.

Em relação ao total de questões, apenas quatro alunos (2%) obtiveram mais de cinco (50%) acertos e não houve resultado de dez acertos.

Quando comparamos a porcentagem de acertos entre os períodos de todo o questionário na amostra total (Gráfico 3), também não foi demonstrado diferenças estatisticamente significativas ($p = 0,168$).

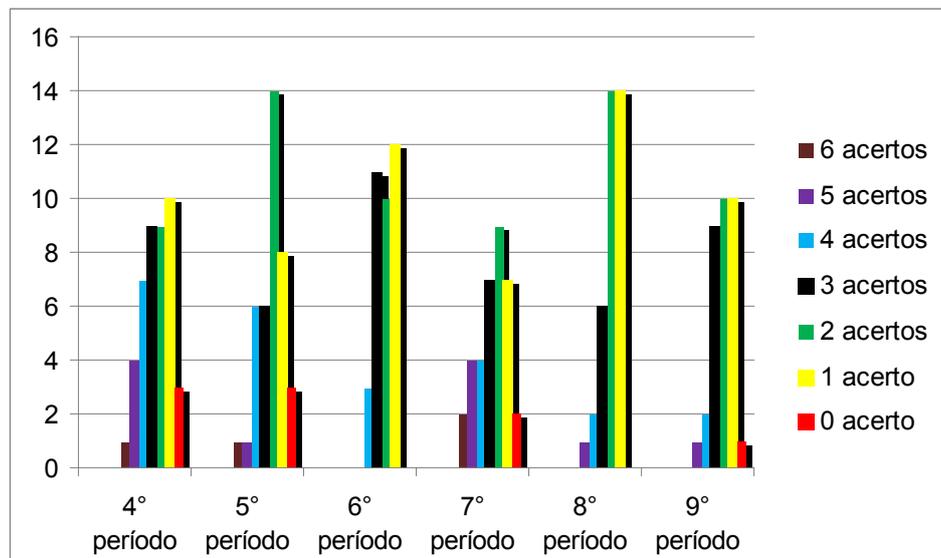


Gráfico 3. Número de acertos no questionário, por período na amostra total

Comparando o desempenho dos períodos, verificou-se que os alunos do quarto período acertaram o maior número de perguntas no primeiro bloco (Tabela 4), O pior resultado no

primeiro bloco foi do sexto período (Tabela 4). No segundo bloco, o quinto período apresentou o melhor rendimento e o nono o menor (Tabela 5).

Tabela 4. Número de acertos no primeiro bloco de questões, por período

	6 acertos	5 acertos	4 acertos	3 acertos	2 acertos	1 acerto	0 acerto
4º p	0	0	0	2	9	11	21
5º p	0	0	0	1	4	18	16
6º p	0	0	0	0	4	10	22
7º p	0	0	0	2	5	12	15
8º p	0	0	0	0	5	11	21
9º p	0	0	0	0	5	12	16
Total	0	0	0	5	33	74	111

Tabela 5. Número de acertos no segundo bloco de questões, por período

	4 acertos	3 acertos	2 acertos	1 acerto	0 acerto
4º p	0	9	16	15	3
5º p	2	2	17	12	6
6º p	0	7	12	14	3
7º p	1	10	9	11	3
8º p	1	3	10	18	5
9º p	0	3	11	17	2
Total	4	34	75	88	22

O sétimo período (Gráfico 3) obteve o melhor resultado geral e o pior desempenho foi novamente do sexto período, com o menor número de respostas corretas. Apenas três (1%) alunos da amostra total obtiveram o índice regular

(seis acertos totais com mínimo de três no primeiro e um no segundo bloco), sendo um aluno do quarto, um do quinto e um do sétimo período. O restante (99%) dos alunos obteve um resultado considerado insatisfatório, menos de seis acertos

totais ou menos de três no primeiro bloco ou nenhum acerto no segundo bloco.

Em relação ao rendimento geral de cada período, todos (do 4º ao 9º períodos) receberam conceito “ruim”, o qual mostra que houve menos de 50% de resultados considerados satisfatórios pela metodologia aplicada.

A avaliação do desempenho geral refletiu o mau resultado de cada período individualmente ($p = 0,443$), sendo que o universo total de participantes foi considerado como tendo um “baixo aprendizado”, uma vez que mais de três períodos tiveram um resultado considerado “ruim”.

4. DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

O questionário aplicado aos alunos do 4º ao 9º períodos consistiu de dez perguntas consideradas como componentes de um conhecimento mínimo que todo estudante de medicina deve almejar para uma formação médica digna de reconhecimento.

Nesse sentido, os resultados apresentados mostram uma realidade aterrorizante que permeia o cotidiano da Escola de Medicina e Cirurgia do Rio de Janeiro, uma das mais tradicionais escolas médicas do Brasil.

O desempenho no primeiro bloco de questões, que avaliou os conhecimentos dos alunos a respeito da ausculta das bulhas cardíacas (normais e patológicas), mostrou que nenhum aluno obteve mais de 50% de acerto (três questões), mesmo os alunos do 4º período que teoricamente estão com o assunto “mais fresco” na memória, por estarem cursando a disciplina de semiologia, ou os alunos do 5º período que recém aprovados mostraram não terem fixado os conhecimentos adquiridos, ou sequer tê-los adquirido, fato ainda mais grave.

Outro dado alarmante é o fato de que 111 (50%) alunos erraram todas as questões do primeiro bloco, revelando não terem um mínimo de conhecimento sobre o tema avaliado, o que pode ser explicado pelo fato de que das seis perguntas, quatro exigiam um conhecimento prático do assunto, que se referia a semiotécnica do exame, demonstrando em números o que se nota no cotidiano da EMC: pouca atenção, por parte da escola, dos professores e dos alunos, às atividades tutoradas à beira do leito.

O melhor desempenho do 4º período no primeiro bloco de questões provavelmente deve-se ao fato de que estes alunos estavam cursando

o módulo de exame cardiovascular da disciplina de semiologia, no período em que o teste foi aplicado, apesar disso, o resultado foi muito abaixo do esperado. O pior desempenho do 6º período é um achado difícil de ser explicado.

Em relação ao segundo bloco de questões, apenas 38 (17%) alunos acertaram mais de 50% das questões, quatro (2%) acertaram todas as questões e cerca de 10% (22/223) erraram todas as respostas. Apesar desse mau rendimento evidente, percebe-se que o desempenho no segundo bloco superou o do primeiro, possivelmente porque a segunda parte do questionário exigiu conhecimentos mais teóricos em relação ao primeiro, bastante prático.

Os alunos do 5º período obtiveram o melhor resultado no segundo bloco de questões e o 9º apresentou o pior aproveitamento. Uma possível hipótese para tal evento é que os estudantes do 5º acabaram de ser aprovados na disciplina de semiologia, ainda estão com os fundamentos teóricos relativamente arraigados na memória e têm maior maturidade e discernimento que os alunos do 4º, que estão “assustados” com o primeiro contato efetivo com a medicina e com o paciente. Já os alunos do 9º período são os que estão mais distante da disciplina de semiologia e com certeza não tiveram o interesse, estímulo ou tempo de fixar e expandir seus conhecimentos sobre o assunto.

A avaliação do questionário como um todo (10 questões), mostrou que nenhum aluno acertou todas as questões, apenas quatro (2%) acertaram mais de 50% das respostas e nove (4%) erraram todas. Com isso, a totalidade dos períodos avaliados obteve o resultado “ruim” proposto pela metodologia, uma vez que menos de 50% dos resultados foi considerado satisfatório, aliás, não houve resultado satisfatório e apenas três (1%) alunos alcançaram o índice “regular”.

Esse fato demonstra o enorme abismo entre o ensino e a aprendizagem na EMC, devido a alguns fatores chave, facilmente identificáveis: carência de um currículo atualizado baseado em competências que se esperam do discente dessa instituição e que preveja de forma clara as atividades e a carga horária teórica e prática destinadas a um ensino adequado da medicina; o nítido antagonismo e até certo revanchismo entre professores e alunos, os quais desperdiçam precioso tempo em rixas e acusações mútuas pelo mau desempenho

geral, enquanto deveriam unir-se em prol de um ensino-aprendizagem de qualidade e duradouro; finalmente, os baixos salários, os problemas de infraestrutura, os desmandos de instâncias superiores e a falta de incentivo para um constante crescimento acadêmico dos professores desmotivam-os a exercerem seu trabalho com excelência e prazer, sentimento que também contamina os alunos, os quais têm o professor como espelho e guia.

O resultado final foi classificado como “baixo aprendizado” pela metodologia aplicada e reflete a consequência de todos os acontecimentos descritos acima e de muitos outros, que necessitariam de inúmeros trabalhos científicos para serem adequadamente abordados.

A ausculta cardíaca é parte fundamental, não apenas do exame cardiovascular, mas de toda a avaliação clínica do paciente. Os dados obtidos através dela são tão importantes quanto os achados de outros métodos propedêuticos atualmente disponíveis, por mais sofisticados que sejam.

Atualmente observa-se que a lógica de que os exames são complementares a uma boa avaliação médica, que passa por uma boa anamnese e um exame físico minucioso, vem sendo ostensivamente desprestigiada pelo modelo atual de saúde, que visa o lucro industrial e o atendimento de um maior número de “clientes” no menor tempo possível.

Essa moderna concepção de saúde, entretanto, só poderá perpetuar-se, caso “encuque” sua filosofia nos médicos e mais especificamente penetre nas escolas médicas e molde os futuros profissionais em acordo às suas crenças, que na verdade são meros pretextos para enriquecer a indústria dos exames, farmacêutica e dos planos de saúde.

Longe de ser pura especulação, esse cenário é uma realidade contemporânea e trás consigo

ao menos três grandes riscos: o encarecimento progressivo do atendimento médico, dificultando ainda mais o acesso aos meios de saúde; a formação de médicos inseguros em firmar diagnósticos em bases clínicas e ávidos em solicitar exames complementares de forma irracional e fora de um contexto clínico, alimentando esse sistema cruel e, por fim, a explosão de processos jurídicos contra esses profissionais, advinda dessa prática médica sem fundamentação teórica.

Este trabalho teve como objetivo geral alertar acerca do risco que a Escola de Medicina e Cirurgia e outras escolas médicas do país correm de formarem médicos que sustentem esse sistema ilógico que prestigia os exames, os métodos diagnósticos sofisticados e o tecnicismo, em detrimento dos verdadeiros protagonistas do ato de medicar: o médico e o paciente. A partir dos resultados, que demonstraram o mau desempenho dos alunos do 4º e 9º período, justamente os extremos entre o primeiro contato com o doente e o último passo em direção ao internato médico, alcançou-se o objetivo de provar que a EMC e, possivelmente, outras faculdades de medicina do Brasil, têm doutrinado médicos em concordância ao modelo de saúde que privilegia os empresários, desprestigia os médicos e desrespeita os pacientes. Os educadores, alunos e gestores da Escola de Medicina e Cirurgia têm em mãos o dever de construir uma escola médica diferenciada, que esteja na vanguarda de um novo, porém antigo, pensamento de formar não simplesmente médicos, mas pensadores, e acima de tudo, questionadores de modelos que desprestigiem os atores principais do ato médico. Honremos nossa centenária tradição, ensinemos nossos alunos a observar, dialogar, investigar, raciocinar e então medicar, conforme a própria evolução da história da medicina nos ensina.

REFERÊNCIAS

1. Barros, E., Albuquerque, G. d., Pinheiro, C. T., & Czepielewski, M. A. Exame Clínico. 2ª ed. São Paulo: Artmed; 2004.
2. Bickley, S. L., & Szilagy, G. P. Bates: Propedêutica Médica. 10ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.
3. Braunwald, E. Tratado de Doenças Cardiovasculares. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006.
4. Epstein, O., Perkin, G., Cookson, J., & Bono, D. P. Exame Clínico. 3ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2004.
5. Fauci, A. S., Braunwald, E., Kasper, D. L., Hauser, S. L., Longo, D. L., Jameson, J. L., et al. Harrison: Medicina Interna. 17ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2008.
6. Goldman, L., & Ausiello, D. Cecil: Tratado de Medicina Interna. 23ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009.
7. Lopes, A. C. Tratado de Clínica Médica. 1ª ed. São Paulo: Roca; 2006.
8. López, M., & Laurentys-Medeiros, J. Semiologia Médica: As Bases do Diagnóstico Clínico. 5ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2004.

9. Porto, C. C. *Semiologia Médica*. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001.
10. Richard E. Behrman, R. M. Nelson: *Tratado de Pediatra*. 18ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009.
11. Runge, M. S., & Greganti, M. A. *Netter: Medicina Interna*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010.
12. Crasto MCV, Neves DD, Pires MLE, Nascimento LP, Vieira LPV, Serafim EP. O ensino de iniciação científica no curso de graduação em medicina. *Pulmão RJ* 2007;16(1):12-16.
13. Pazin Filho A, Schmidt A, Maciel BC. Ausculta Cardíaca: Bases fisiológicas - fisiopatológicas. *Medicina, Ribeirão Preto* 2004 Jul/Dez; 37: 208-226.
14. Amaral F, Granzotti JA. Abordagem da criança com sopro cardíaco. *Medicina, Ribeirão Preto* 1998 Jul/Set; 31: 450-455.
15. Kobinger Maria Elisabeth B.A. Avaliação do sopro cardíaco na infância. *J Pediatr (Rio J)* 2003;79(Supl.1): S87-S96.
16. Maia José A. O ensino de cardiologia na graduação médica: desafios atuais. *Arq. Bras. Cardiol.* [serial 0421031]. 2004 Mar [cited 2011 Dec 20]; 82(3): 302-306.
17. Mourão, Maria das Graças Mota, Caldeira, Antônio Prates, & Raposo, José J. B. Vasconcelos. A avaliação no contexto da formação médica brasileira. *Rev Bras Educ Med.* [serial 7810148]. 2009 [cited 2011 Dec 20]; 33(3), 441-453.
18. Chemello, Diego, Manfrói, Waldomiro Carlos, & Machado, Carmen Lúcia Bezerra. O papel do preceptor no ensino médico e o modelo preceptor em um minuto. *Rev Bras Educ Med.* [serial 7810148]. 2009 [cited 2011 Dec 20]; 33(4), 664-669.
19. Aguiar, Adriana Cavalcanti de, & Ribeiro, Eliana Claudia de Otero. Conceito e avaliação de habilidades e competência na educação médica: percepções atuais dos especialistas. *Rev Bras Educ Med.* [serial 7810148]. 2010 [cited 2011 Dec 20]; 34(3), 371-378.