

DMR

CADERNOS BRASILEIROS DE MEDICINA

SUMÁRIO

3 APRESENTAÇÃO - MITOS E MEDICINA

5 O HOMEM E A MÁQUINA: O EXAME CLÍNICO E O EXAME COMPLEMENTAR NOS DIAS DE HOJE - Lucas Pereira Jorge de Medeiros & Mario Barreto Corrêa Lima

39 USO DO LEFLUNOMIDE EM PACIENTES REFRATÁRIOS À ESQUEMAS CONVENCIONAIS NO TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATÓIDE - Adriana Teles Mussel & Rogério Lorena de Oliveira

49 IMUNIDADE E ENVELHECIMENTO - Dra Selma de Souza-Leão & Dra. Marcia da Silveira Charneca Vaz

58 DIABETES MELLITUS TIPO 2 EM CRIANÇAS: COMO DIAGNOSTICAR E TRATAR? - Belize M. Barreto, Maria L. E. Pires & Esther C. Young

69 PREVALÊNCIA DE HIPOGONADISMO EM HOMENS INFECTADOS PELO HIV EM TRATAMENTO ANTIRETROVIRAL POTENTE - Aline dos Santos Souza

CADERNOS
brasileiros de medicina

MITO & MEDICINA

JANEIRO/ DEZEMBRO - 2004 - VOL XVII CADERNO I



MITO E MEDICINA

Os mitos, que têm uma conotação de coisa absurda, fantástica, servindo de raiz para palavras como mitomania (tendência mórbida para a mentira), constituem categoria muito especial do humano. Conhecê-los, por primeira vez, dá-nos, no entanto, o nítido sabor do déjà vu, tal sua participação no inconsciente, tanto pessoal quanto coletivo.

A máxima Socrática da primazia do conhecer a si mesmo, por exemplo, está inteiramente sacramentada no mito da esfinge: quem sou, onde estou, de onde venho, para onde vou? Decifra-me ou te devoro! E se cabe a cada um participante desta viagem cósmica, que caracteriza a vida, bem conhecer-se, o que dizer do médico, a quem cabe sempre analisar, interpretar e tentar pelo menos mitigar o sofrimento humano?

Por isto o conhecimento da linguagem mítica, ao lado da científica, da propriamente psicológica, da sociológica, da filosófica, dentre tantas, deve constituir objeto de estudo para ele, afim de que possa bem desempenhar o seu mister.

Mitos como o de Édipo com sua extraordinária riqueza e densidade, cujo véu Freud de início levantou, o de Fênix, que mostra a possibilidade, a necessidade mesmo de o indivíduo descobrir novos caminhos, de superar-se, de iniciar uma nova vida, ao invés de pretender tão somente que seus descendentes continuem a sua, dentre tantos outros, são de conhecimento obrigatório, para conhecer os limites e as perspectivas que os seres humanos têm diante de si.

Os temos discutido no Curso de Clínica Médica da Escola de Medicina e Cirurgia do Rio de Janeiro, em profundidade que está aquém do desejável, mas que pode e deve ser incrementada, tendo sido este ano objeto de memorável simpósio, que teve o sugestivo título de “Do Kaos ao Caos”.

O estudo dos mitos é um must para os currículos das faculdades de medicina, tanto quanto o é o da literatura, hoje já presente em 65% das grades curriculares das faculdades americanas. Mas este já é um outro assunto.

Mario Barreto Corrêa Lima

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

Os **Cadernos Brasileiros de Medicina** são uma publicação oficial da Sociedade de Incentivo à Pesquisa e ao Ensino (SIPE) visando publicar os vários trabalhos elaborados pelo grupo de professores e alunos do Serviço do Professor Mário Barreto Corrêa Lima, Clínica Médica "A", Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO). Aceitará também, trabalhos originais de outros Serviços e Universidades, desde que não tenham sido previamente publicados em outros periódicos e que sejam classificados em um dos seguintes tópicos: artigos originais; trabalhos sobre atualização e revisão; resenha científica; cartas ao editor e outros, a critério do Conselho Científico.

Os originais deverão ser enviados em duplicata, datilografados em espaço duplo, utilizando-se papel formato ofício. Na primeira página deverão constar apenas o título do trabalho, os nomes dos autores, o centro em que foi realizado o estudo, os títulos dos autores e o endereço para correspondência.

A citação de drogas e produtos farmacêuticos deve ser feita utilizando-se apenas a nomenclatura farmacológica.

Tabelas, gráficos, figuras e fotografias devem ser apresentadas no final do trabalho, colocadas em folhas separadas, com as legendas datilografadas ao pé de cada ilustração. Estas ilustrações devem ser sempre enviadas em forma de fotografias em branco e preto, contendo no verso o título do trabalho e nome do autor, escrito a lápis.

As referências bibliográficas devem ser apresentadas em folhas separadas e os trabalhos deverão estar dispostos na ordem alfabética dos sobrenomes dos autores, numerados consecutivamente. As referências deverão ser completas, incluindo o nome de todos os autores e obedecendo à seguinte sistematização: número de ordem da referência, ponto, sobrenome do autor, vírgula, iniciais do nome do autor, ponto e vírgula, sobrenome dos co-autores, vírgula, iniciais dos nomes dos co-autores, ponto, título do trabalho, ponto, nome abreviado do periódico, volume, número da revista entre parênteses, dois pontos, página, vírgula, ano e ponto.

As afirmações e opiniões emitidas são de responsabilidade exclusiva do(s) autor(es).

Os **Cadernos Brasileiros de Medicina** circularão anualmente nos meses de março, junho, setembro e dezembro, formando um volume.

A citação da revista deve ser efetuada da seguinte forma: **Cad Bras Med**.

Toda correspondência e envio dos trabalhos deverá ser feita para:

Prof. Mário Barreto Corrêa Lima (Editor)
Rua Figueiredo Magalhães, 286 / 309 - Copacabana
Rio de Janeiro - RJ
CEP - 22031-010
e-mail: mbclima@superig.com.br

Endereço Eletrônico:
<http://www.unirio.br/ccbs/revista>

CBM. Cadernos Brasileiros de Medicina (Online)
ISSN 1677-7840

O HOMEM E A MÁQUINA: O EXAME CLÍNICO E O EXAME COMPLEMENTAR NOS DIAS DE HOJE. ¹

Lucas Pereira Jorge de Medeiros ²

Mario Barreto Corrêa Lima ³

INTRODUÇÃO

Ser médico é uma escolha para vida que envolve algo além do que simplesmente definir uma carreira profissional num ambiente social.

A medicina chega, nos dias de hoje, a uma dimensão de complexidade que, por vezes, torna-se áspera a compreensão de todas as suas faces e interfaces.

A monografia propõe-se a por em tensão e desenredar o pacto, que historicamente inevitável, foi selado entre o homem e a máquina no ambiente da medicina.

A medicina tem no homem o protagonista e o motivo da sua existência.

A medicina tem na tecnologia a roda que a faz andar como ciência.

A perplexidade é a seguinte: a desvalorização do exame clínico em tempos de sobrevalorização do exame complementar.

A monografia trará a partir da revisão da literatura e da observação pessoal discutir esta problemática.

Conversando com os vetores dialéticos que fazem do ato médico hora mais humano, hora mais científico, analisaremos o exame clínico e o exame complementar sob o referencial histórico, semiológico e filosófico.

Num primeiro capítulo, apresentaremos as figuras históricas que construíram, no decorrer dos séculos, o médico da contemporaneidade.

1. Trabalho realizado na Clínica Médica “A”, Serviço do Prof.

Mario Barreto Corrêa Lima, HUGG, UNIRIO;

2. Graduando em medicina da Clínica Médica “A”;

3. Prof. Titular da CM”A”; Membro Titular da Academia Nacional de Medicina.

RESUMO

Um movimento caótico dentro da prática clínica atual é resultado da dico-tomia inerente do ato médico, que se desarmo-niza numa época de ebu-lição de tecnologias: a des-valorização do exame clínico em detrimento da sobrevalorização do exame complementar.

A medicina é filha de dois gigantes: o humanismo e o cientificismo. O ato médico é, portanto, ao mesmo tempo, humano e cientifi-co. Sublinhar exagerada-mente o contorno científico é escurecer o humano.

O exame clínico-história clínica e exame físico - já carrega em si um valor absoluto: a competência diagnóstica indiscutível. O exame complementar, concordando com a própria terminologia, comple-menta o exame clínico, respondendo à questões espe-cíficas e pontuando o A compreensão da caminhada da clínica médica através dos tempos, em companhia de Hipócrates, Sydenham, Osler entre outros , mostra ao médico a realidade sem par do encontro do médico e do enfermo.

No compasso do progres-so, o saber médico adentra o século XXI iluminado pelo tecnicismo despropositado e a suposta

infallibilidade dos métodos complementares. Está instalado o ambiente perfeito de desprivilégio ao paciente na sua totalidade e singularidade. A medicina torna-se parcial, restritiva, reprimida, fragmentada e míope. Faz desaparecer, no fim, o seu ideal fundamental: o bem estar de um ser humano.

SUMMARY

A chaotic movement inside the present clinical practice results from the dichotomy inherent to the medical act, which becomes desarmonized in times of technological ebullition : the undervaluation of the clinical examination versus the hypervalorization of the complementar exams.

Medicine is the daughter of two giants: humanism and scientificism. The medical act is at same time human and scientific. To pay too much attention to the scientific contour is to make the human one obscure.

The clinical examination - history and physical- has an absolute value in itself : the undiscutable diagnostic competence. The complementar exam , accordingly to the proper terminology, complements the clinical examination, giving answer to specifical questions and punctuating the comprehension of the evolution of the internal medicine through the times, having Hypocrates, Sydenham, Osler and others, as companions. It shows to the doctors the unique reality of the doctor/patient encounter.

No capítulo seguinte, identificaremos os lugares semiológicos que sustentam a prática médica atual.

O último capítulo se preocupará em discutir propriamente os contornos humanistas e científicos do ato médico, as propriedades características agregadas do exame clínico e dos exames complementares, e os desdobramentos que a postura da “máquina” desvalorizando o “homem” pode provocar.

DESENVOLVIMENTO

Se a Medicina é uma ciência de verdades transitórias, faz-se imprescindível e inevitável um posicionamento contextualizado historicamente da realidade da tríade: paciente, médico e doença, através dos tempos.

Os caminhos da ciência médica, percorridos durante séculos, a passos de novas conquistas, direcionaram sempre a lugares onde o conhecimento anterior é a fonte propulsora de uma nova descoberta. Caminhos estes, que se desenham e se renovam, ao encontro da vocação de cada novo médico, nas mais diversas paisagens em todo o mundo.

A retrospectiva histórica apresentada observará com maior acuidade o desenvolvimento, em narração, da clínica médica, a matéria sob convergência, sem que se atenda ao menosprezo dos demais degraus da evolução do conhecimento médico.

Nas primeiras civilizações, através de evidências antropológicas e paleontológicas desenvolvidas, já era possível observar a medicina como uma entidade sustentada em preceitos religiosos, sacerdotais e mágicos. A história da medicina sempre esteve estreitamente ligada à da religião, já que ambas visam o mesmo fim: *a defesa do indivíduo contra as forças do mal*¹.

Médico, do latim *medicus*, deriva do grego *medeo*, que significa cuidar de. O ponto de partida para a concepção do médico de hoje em dia nasce na Ilha de Kós, na Grécia, há dois mil e quinhentos anos. Hipócrates, considerado o pai da Medicina, vem representar a transformação da medicina mágica, que prevalecia até então, numa medicina baseada em método clínico, pautada na observação clínica minuciosa. A arte da medicina de Hipócrates definia a indissolubilidade de um sinal ou sintoma do resto do organismo, não havendo afecção mórbida que se mantivesse isolada do corpo humano como um todo.

Hipócrates possuía profundo conhecimento do sofrimento humano e colocava o médico a serviço do paciente, afirmando que seu lugar era

ao lado dos enfermos. Com ele, nasce a anamnese como etapa inicial do exame médico. A história da doença levaria o paciente à procurar ajuda e forneceria as valiosas informações orientadoras. O exame físico, em seus menores detalhes, lançava mão de manobras ordinárias, porém definitivas, como temperatura corporal tátil, inspeção, palpação e ausculta, descrevendo, assim, as condições orgânicas do doente. Sob estas bases estaria construída a via para a definição do diagnóstico e a previsão prognóstica.

Hipócrates interpretava as doenças com sendo resultados da condição biológica do homem e de sua interação com o ambiente em que vivia. *Usava o raciocínio indutivo, a experimentação, e negava as atitudes mágicas perante a doença*¹. Ensinaamentos creditados à Hipócrates, de iniciar o estudo do doente pelo mais importante e facilmente reconhecível, estando atento para tudo aquilo que se puder ver, sentir e ouvir, mostraram-se como valores inquestionáveis durante séculos. Na coleção dos livros hipocráticos narram-se observações clínicas tão completas e argutas, que impressionam quando reavaliadas sob a luz do aparato tecnológico e do desenvolvimento anatomo-patológico dos dias de hoje.

Hipócrates tem sua mais famosa obra, traduzida em idiomas diversos e influenciando sobremaneira a evolução científica, conhecida como *Os Aforismos*. São 406 provérbios, uma forma prática de transmitir conhecimentos que se manteriam populares até hoje em dia. O primeiro é bem notado: “A vida é curta, a arte demora tanto a aprender, a oportunidade vai logo embora, a experiência engana e o julgamento é difícil”². Outros vêm descrever fenômenos patológicos em todo o seu espectro de atividade, desde a observação de sinais e sintomas individuais – “nos convalescentes, se uma parte permanece dolorosa, é nela que se formam os depósitos”³ ou “uma grávida, cujos seios murcham rapidamente, vai abortar”³ - passando por antecedentes da epidemiologia moderna, até fatores condicionantes do surgimento e distribuição das doenças – “Quem quer que se dedique à medicina deve estudar os seguintes assuntos. Em primeiro lugar, deve considerar o efeito de cada uma das estações do ano e as diferenças entre elas. Depois deve estudar os ventos, quentes ou frios, tanto os que ocorrem em todo o país, como os que são peculiares a uma região-. Finalmente o efeito da água sobre a saúde não deve ser esquecido [...] Com o tempo, o médico saberá que epidemias podem esperar, no inverno e no verão”³.

Em paralelo a toda a sua obra científica, Hipócrates representou o divisor de águas na concepção da profissão médica e de suas prerrogativas de dignidade e seriedade. Estabeleceu os preceitos éticos fundamentais ao exercício da profissão. Transcrevo abaixo uma breve passagem do juramento de Hipócrates:

“Juro por Apolo, o curandeiro, por Esculápio, pela saúde e por todos os poderes de cura ... que usarei todos os meus conhecimentos, toda a minha força e habilidade para ajudar os doentes.”⁴

Para Hipócrates, para dedicar-se à medicina, haveria necessidade de uma disposição natural, aliada à dedicação ao estudo e ao trabalho, contando, obrigatoriamente com um ambiente favorável para a prática da profissão.

Após a morte de seu grande expoente, a Escola de Kós entraria em declínio, porém o legado hipocrático estaria vivo nos progressos da ciência médica e resistiriam ainda como dogmas durante séculos.

Claudio Galeno, separado cinco séculos de Hipócrates, nativo de Pergamon, viveu no século I d.C. Médico grego, viveu a maior parte da sua vida em Roma, *onde rapidamente se tornaria figura expoente da vida intelectual da capital*⁵. Era amigo e médico particular de dois imperadores. Galeno incorpora, segundo Mondadori, em *Storia Della Medicina*, pela primeira vez na evolução da Medicina, a imagem do médico onisciente, em que a atitude de autoridade emana de cada palavra e cada ato. Proporcionou vasta contribuição à evolução da anatomia e da fisiologia, entretanto pouco acrescentou à Clínica Médica.

A queda do Império Romano foi acompanhada de profundas mudanças. O mundo Medieval, que a ele sucedeu, era despedaçado por barreiras feudais onde a troca, tanto de matéria econômica quanto de conhecimento, estava prejudicada. O que se viu foi o retorno às práticas supersticiosas de outrora, a religião esmagando a ciência e um *descrédito total às abordagens científicas e racionais para lidar com as doenças*⁶. Numa outra realidade, observa-se uma migração contemporânea do pensar médico para outras regiões, ilustradas pelo Império Bizantino, Pérsia e países árabes.

Na Pérsia, surge um dos maiores nomes da medicina clínica de todos os tempos: Avicena (980 a 1037 d.C.).g. Criança precoce, aos 10 anos já sabia recitar todo o Alcorão, livro sagrado do Islamismo. Aos 18 anos, surpreendia os intelectuais da época demonstrando perfeito domínio da literatura médica existente, que havia sido preservada graças à Biblioteca de Alexandria, às transcrições de Oribasius, em Constantinopla, e traduções árabes das obras de Hipócrates, Galeno e Aristóteles⁷. A obra-prima de Avicena é o *al-Quanun*, os Cânones, posteriormente utilizada nas escolas ocidentais por um período considerável.

Descrevia com precisão diversas enfermidades, como a hidrofobia, nefrite crônica, hidrocele, estenose pilórica. Distinguiu clinicamente os tipos de paralisia facial periférica e central, e descreveu os diferentes padrões das icterícias – obstrutiva, hepática e hemolítica. Avicena, em sua obra, representa *a tentativa em grande escala em coordenar as doutrinas de Hipócrates, Galeno e Aristóteles*¹

Ao final da Idade Média, contudo, a situação começa a mudar. Os hospitais, durante esse período, instituições eminentemente cristãs, que mais serviam para albergar os doentes e não para curá-los, desenvolvem-se muito. Despontam escolas médicas em Paris, Salerno, Bolonha, Montpellier e Pádua. O mundo feudal é derrotado pelo impulso e a voracidade econômica do livre comércio e retorna uma época de descobertas. O Renascimento, com o Humanismo, recoloca a observação da natureza, o homem como centro do estudo. Os homens se lançam aos mares em busca de novas terras, Bacon cria o método científico e caem referências até então absolutos: a terra não é mais o centro do universo.

A medicina também embarca nessa nova época. Entre outros nomes, destacam-se Leonardo da Vinci, expressão maior do Humanismo renascentista, dissecando cadáveres, casando arte com anatomia.

Vesalius(1514-1564), nascido em Bruxelas, mas graduado em Pádua, com também tendo a base na dissecação de cadáveres, demonstrou todos os erros de anatomia cometidos por Galeno, que se baseava na dissecação de animais, uma vez que era proibida a dissecação de corpos humanos no Império Romano. Sua obra maior, famosa pelas soberbas ilustrações, data de 1543: *De humanis corporis fabrica*⁸.

Vesalius apoiou-se principalmente no empirismo metodológico. Insistia em dissecar os cadáveres por si próprio, diferentemente de outros professores, imprimindo com brilhantismo um marco no conhecimento médico, e estruturando a base da medicina moderna.

O Renascimento não se contentou apenas com o triunfo da ciência anatômica. Merecem ressalva Fracastoro (1478-1553), publicando *Sífilis ou a doença francesa*, inaugurando teorias sobre as infecções, a construção dos primeiros microscópios e Harvey apresentando a circulação sanguínea.

Personagens que reavivariam a trajetória da clínica médica, desde Avicena, só apareceriam no séc. XVII. Na Inglaterra, Thomas Sydenham e na Holanda, Herman Boerhaave representariam esse novo impulso.

A Medicina progredia, as ciências exatas se superavam, estudos em laboratório e pesquisas se renovavam, porém o compromisso de conhecer e cuidar dos doentes havia tempo fora esquecida. Thomas Sydenham (1624-1689) ficou conhecido como o “Hipócrates inglês”. Assim como o mestre da ilha de Kós, Sydenham marcou época devido a habilidade de descrever após observação clínica cuidadosa. Marca o Boerhaave viveu em Leyden, Holanda. Assim como Sydenham, teve sua trajetória doutrinada por preceitos hipocráticos, onde a natureza estava em íntima relação com o enfermo e era, o lugar do médico, ao lado do paciente. Foi

ilustre professor e sua fama rapidamente espalhou-se por toda a Europa. Dispunha para o ensino uma enfermaria de apenas doze leitos, seis para homens e seis para mulheres. Suas aulas eram assistidas por aqueles que, mais tarde, seriam faróis da ciência médica em seus países de origem, e perpetuariam a idéia da medicina à cabeceira do enfermo. Segue a frase que condensa bem o espírito de professor de Boerhaave: “Let the young know that they will never find a more interesting, more instructive book than the patient himself.”¹⁰

Em uma de suas obras, *Introdução à Prática médica*, Boerhaave descreveu o seu método pedagógico, válido até hoje. A estruturação clínica seguia etapas cronológicas respeitadas que valem menção: apresentação do enfermo, seus antecedentes remotos e recentes, o início da enfermidade, o estado atual do enfermo, formulação de hipóteses diagnósticas, evolução do caso, e, em caso de óbito, necrópsia com correlação anatomo-clínica.

Leopold Auenbrugger, quando ainda criança, observava seu pai percutindo tonéis de vinho e estimando qual a quantidade de líquido disponível. Anos mais tarde, Auenbrugger teria a idéia de extrapolar o método para a percussão do tórax. A partir de então, descrevia o exame físico do aparelho respiratório do doente, aplicando a mesma técnica, aliando informações para diagnósticos de derrames pleurais ou afecções pulmonares.

Autor do livro *Inventum novum ex percussione*, do século XVIII, a partir de correspondências de exame físico e comprovações de necrópsia, Auenbrugger não ganharia notabilidade imediata, só despertando interesse da classe científica, anos mais tarde, já no século XIX, após tradução de seus escritos para o francês.

A medicina moderna, segundo Michel Foucault, tem como berço as últimas décadas do século XVIII. O hospital moderno, para Foucault, medicalizava e disciplinava. *Naissance de la clinique* de 1969, vê o doente hospitalizado sob ótica perfeita de ser observado. No nosocômio instaurar-se a cura, o doente entra com sua integridade física e moral abalada, mas volta pleno de saúde. É a lógica capitalista dando seus passos.

O século XIX, representa, sem dúvida, o grande território de inauguração da clínica médica no olhar do clínico que dá novo sentido a doença. Além de infindáveis descobertas, a instrumentalização do médico daria novo impulso à perseguição dos diagnósticos, às intervenções terapêuticas e ao estadiamento prognóstico.

No hospital Necker, em Paris, trabalhava um clínico que se tornaria famoso. René Laennec, certa vez, ao atravessar o pátio do Louvre, observou duas crianças brincando; enquanto uma emitia sons por um orifício de uma viga de madeira, a outra criança repousava o ouvido no

outro extremo tentando reconhecer os sons. Laennec repetiu a brincadeira e, ao invés de aplicar o ouvido diretamente ao tórax de uma paciente tímida, preferiu adaptar um cilindro de cartão. Pôde, então, auscultar, com nitidez, no pré-córdio da paciente, os sons das bulhas cardíacas. Estava construído o precursor do estetoscópio.

Em 1819, publicou o clássico *Tratado de auscultação mediata das doenças do coração e pulmão*, no qual descreveu a semiologia do tórax em diferentes enfermidades. Morreu aos 45 anos de idade, vítima de tuberculose pulmonar, e, para muitos, foi *maior contribuidor para o avanço da arte médica do que qualquer outro indivíduo*.¹¹

O segundo instrumento a ser incorporado ao método clínico foi o termômetro de mercúrio. Fahrenheit, em 1714 tem os créditos da invenção. Porém, somente nas mãos de Boerhaave, foi que o termômetro ganhou sentido de instrumento da semiologia médica. O uso desse aparato só viria a se tornar difundido mais tarde, graças a Ludwig Traube, em Berlim, e Karl Wunderlich, em Leipzig.

Traube inaugurou a primeira enfermaria na Europa de ensino dedicado exclusivamente a Semiologia. Ele viria a se tornar renomado professor e pioneiro na publicação de um gráfico de temperatura. Wunderlich seguiu aprimorando os estudos de termometria clínica e modificou o entendimento sobre as febres, que antes eram consideradas como doenças, e, dali em diante, foram reconhecidas com sintomas.

O uso do termômetro se espalhava pelo mundo. Os primeiros exemplares mediam cerca de 20 a 30 cm de comprimento e demoravam em média 20 minutos para aferir uma temperatura.

O final do século XIX seria marcado pela descoberta daquele que seria o instrumento capaz de diagnosticar e, quando bem utilizado, prevenir as grandes morbidades dos tempos atuais: as doenças cardio-vasculares. A pressão arterial, até então, só poderia ser avaliada com a medida direta no vaso sanguíneo, técnica rudimentar em animais de Hales em 1711.

Von Basch, na Alemanha, em 1880, idealizou o primeiro aparelho que seria capaz de medir a pressão arterial de maneira indireta. A engenharia do aparelho era estruturada numa bolsa de borracha que continha água em seu interior que se ligava a uma coluna de mercúrio ou a um manômetro. O método de Basch era através da palpação do pulso arterial. A bolsa de borracha quando comprimida sobre a artéria promovia o desaparecimento do pulso e estava então registrada a pressão sistólica.

Virchow acreditava que as alterações do organismo, fossem elas macro ou microscópicas, eram resultados reacionais aos danos causados

à célula. Afirmou: “Do meu ponto de vista, a essência da doença é uma parte modificada do organismo, ou melhor, uma célula modificada, ou uma junção de células ... na verdade, toda parte doente possui relação parasítica com o resto do corpo, vivendo às custas dele.”¹. Representava, com suas idéias, uma evolução da clínica médica descritiva para uma clínica sustentada em correlação anatomo-clínica, fisiopatológica e etiopatogênica.

A descoberta dos microorganismos patogênicos coube a Pasteur e Koch. Esclareceram a causa de numerosas doenças ameaçadoras que dizimavam populações. Entre tantas, destaco a tuberculose, a febre tifóide, a cólera e a peste. Pasteur é autor da frase “No campo das observações, os eventos favorecem somente aqueles que estiverem preparados”¹, proferida num aula inaugural numa universidade parisiense. Koch, formado no Instituto Pasteur, se sobressaiu como cientista, perpetuando o trabalho de seu mestre, sendo creditada a ele a descoberta do temido bacilo da tuberculose.

O final do século XIX, ainda assistiu um dos maiores representantes da clínica médica: William Osler. Fundador do Hospital John Hopkins, nos Estados Unidos. Um homem de vasta cultura, fino trato, de habilidade clínica e agilidade de pensamento brilhantes. Foi o responsável por uma revolução no ensino médico, arrastando seguidores principalmente na Inglaterra e nos Estados Unidos. Reintroduziu a visão de *bedside method of instruction*¹¹, e eternizou a célebre frase: “a medicina deve começar com o doente, continuar com o doente e terminar com o doente” citada sem número nos compêndios de medicina por décadas até os dias atuais.

O ano de 1895 ficaria para sempre marcado na história da Medicina. O acaso, protagonista de descobertas científicas em tantas ocasiões, daria novamente o ar da graça através de Wilhelm Roentgen. Professor de física, Roentgen dedicava-se ao estudo de correntes elétricas desde a juventude. Certa noite, em seu laboratório, observou a resposta fluorescente brilhante de uma folha de papelão revestida de cristais de cianeto platinado, quando submetida a corrente elétrica de uma ampola de Crooks. Colocando sua mão entre a corrente e a folha de papelão, Roentgen, surpreso, visualizou a fotografia dos ossos projetados. O batismo daqueles raios desconhecidos e de sua consequência ficou a cargo do próprio: Raio-X – que mais tarde, por sugestão do Professor de anatomia Kolliger, ao presenciar a radiografia dos ossos de sua mão, no dia da comunicação da descoberta à Sociedade de Wurzburg, rebatizou-o de raios Roentgen.

O anúncio da extraordinária descoberta causou sobressalto em todos os segmentos da sociedade científica e da população em geral. Antevia-se uma nova era na Medicina.

Num primeiro momento, o uso amadorista e descaracterizado da tecnologia foi atravessado pelas reações adversas da exposição, traduzidas

em queimaduras, cânceres de pele e leucemias, mormente aos que tinham no Raio-X, a base de sua profissão. Mais tarde, com a restrição do uso em meio hospitalar e o aperfeiçoamento da técnica, configurou-se a descoberta como um avanço sem par nos métodos diagnósticos dali em diante.

O século XX foi o ambiente de fertilização e reprodução acelerada dos avanços da busca diagnóstica. De 1902, com Einthoven, ganhador do prêmio Nobel em 1924, construindo o primeiro eletrocardiógrafo, até meados da década de 80, com os aparelhos de ressonância magnética, a Medicina observou a escalada da tecnologia posta a serviço dos médicos.

Cronologicamente, destaco ainda nomes e descobertas de relevância inequívoca.

Em 1924, Hans Berger construiria o aparelho de eletroencefalografia, que contribuiu para um novo olhar sobre as morbidades neurológicas, sobretudo o estudo das epilepsias.

Em 1940, a utilização dos primeiros aparelhos de aplicação de estudos com radioisótopos, os cintilógrafos, consequência direta do trabalho de Marie Currie e Pierre ainda no século anterior.

Numa outra vertente, alvoreciam estudos de endoscopia. Bozzini já no século XVIII, formulou técnica de observação do reto e vagina de pouca complexidade, tendo na luz de uma vela e de um espécúlo os aparatos auxiliares. A evolução da técnica endoscópica, se deu nos nomes de Wolf, Schindler e Hirschowitz, este com a introdução da fibroendoscopia, divulgada na revista *Gastroenterology* em 1958.

Vale ressaltar ainda a oftalmoscopia, de 1851, por Helmholtz, a cistoscopia, de 1879, por Nitze e os avanços nos campos da bioquímica, hematologia, imunologia e bacteriologia que incentivaram sobremaneira a elucidação do diagnóstico etiológico e fisiopatológico de várias patologias.

Os métodos de imagem, no compasso do progresso, tiveram na ultrasonografia, na tomografia computadorizada e na, anteriormente citada, ressonância magnética, o grande símbolo do poder da tecnologia diagnóstica. Não há créditos na literatura de identificação de descobridores, o que se sustenta na impessoalidade dos grandes conglomerados da engenharia biomecânica dos novos tempos. Representação dessas formas, teremos, então, sustentação para a expor, no próximo capítulo, a questão sob estudo.

O horizonte clínico, sob uma ótica de história natural, limita o momento em que a doença, antes estagnada ao silêncio dos órgãos, passa a se manifestar propriamente no indivíduo. O sujeito passa a vivenciar aquele sofrimento

subjugado à subjetividade ou aflora sinais objetivos passíveis de serem observados, ou ambos concomitantemente.

Divido, a seguir, na intenção mais didática, setorialmente, os degraus semiológicos da busca diagnóstica.

A HISTÓRIA CLÍNICA

A história clínica, ou anamnese (etimologicamente, resgatar na memória) é o momento principal do ato médico. Parto do pressuposto de que cada história é o início de uma relação *sui generis*, desde sua característica interpessoal sem repetição, até a diferente maneira de cada enfermo perceber e viver a sua doença.

Uma anamnese eficiente visa mais do que a simples discriminação de fenômenos patológicos indicadores da doença. É na anamnese que se estabelece uma aliança terapêutica profícua, capaz de render resultados positivos quando bem realizada.

14

Segundo Houli, *sem empatia, nada feito*¹². Fatores circunstanciais e pessoais vão interferir na forma de adoecer e de estar enfermo de cada um. O médico deve estar atento para os mais variados impactos que essa experiência proporciona. O potencial de sofrimento que reside no evento patológico e sua posterior significação de possibilidade de invalidez e morte já denota toda a singularidade que a abordagem do médico ao paciente exige.

O recolhimento de informações envolve análise e interpretação que servem de alimento para a investigação de mais dados. A anamnese bem feita é resultado de experiência e observação crítica silenciosa de tudo que se manifesta na prática do dia-a-dia do médico. Perceber os diferentes níveis culturais, os diferentes temperamentos e personalidades é dever de quem escolhe a profissão em que o ser humano é a figura em foco, com todas as suas belezas e fealdades. A entrevista deve seguir métodos semiotécnicos bem definidos.

O contato deve ser realizado em ambiente adequado, silencioso, onde o caráter particular do encontro não esteja posto em dúvida. Nenhuma pessoa deverá estar presente além do médico e do paciente. Com isso evita-se princípios de coação, onde uma terceira pessoa poderia interferir na liberdade de relatos íntimos do entrevistado. Vale ressaltar que em situações especiais, como pacientes com distúrbios cognitivos, estados de coma, crianças e em qualquer impossibilidade de uma comunicação perfeita, deve-se recorrer a um acompanhante bem

relacionado. O esquema de anamnese proposto por Vieira Romeiro respeita os seguintes itens:¹³

1. Dados pessoais- identificação do paciente;
2. Antecedentes pessoais e dados complementares;
3. Antecedentes familiares.

A identificação permite a institucionalização do paciente, seja em qualquer modalidade de atendimento, o que traz repercussões do ponto de vista social, econômico, sanitário e epidemiológico. Na identificação também se consegue localizar o doente em estratos onde determinados agravos à saúde têm uma maior ou menor prevalência. Predisposição de sexo, idade, nível econômico, raça, estado civil, naturalidade, residência atual, profissão, entre outros é verificada num contexto na distribuição das doenças pela população. Montar um raciocínio clínico a partir dessa etapa da anamnese se faz obrigatório.

Um segundo momento é o relato da queixa principal. O paciente inquerido sobre o que o incomoda ou o que o motivou a procura de auxílio médico, trará à voz, na maioria das vezes sem muita dificuldade, o causador de seu desconforto. O médico deve registrar de maneira sucinta e nas palavras do doente aquele sintoma chave, guia para a evolução da elucidação do diagnóstico. Importantes pistas podem ser dadas na queixa principal e, além disso, o paciente procura resposta e alívio daquela situação causadora de incômodo, devendo ser o *feedback* do médico direcionado para o esclarecimento e tratamento desta situação. Muitas vezes é comum que o médico se perca em meandros fisiopatológicos e esqueça da queixa do paciente.

A história da doença atual é o espaço onde a habilidade e a flexibilidade do médico estará sendo posta à prova. O núcleo da anamnese encontra-se no desvelo desse momento da entrevista. Insistir nos sintomas do doente, evitando os diagnósticos anteriores de facultativos previamente consultados. O iniciante no compreender semiológico deve ter em mente que um sintoma transmitido convive com uma gama de outros sintomas e sinais, e, por isso, podem ser englobados em uma mesma síndrome. Interessante sublinhar a relevância do impacto prismático que a doença causa.

O sofrimento sob a ótica particular do enfermo, o adoecer único é uma faceta. O quanto a enfermidade afeta à sua família e a reação da família à doença é outra. É comum perceber famílias e seus integrantes em particular tornarem-se doentes no abdicar de suas vidas em nome do apoio incondicional à dor do ente. Ter o médico sensibilidade e cuidado para perceber, apoiar e aconselhar a família é demonstração de respeito humano e preocupação com o próximo – virtude essencial do médico. Correspondências de fatores precipitantes ou de alívio. Intervenções médicas anteriores, onde entende-

se medicamentos, exames complementares, cirurgias, ou outros métodos terapêuticos utilizados, devem ser investigados.

O relato de uma doença, causa de vivência danosa, desprende sensações e angústias que devem ser abraçadas por um olhar de compreensão de quem escuta. Situações de ansiedade, desinteresse ou excessos de discorrência devem ser contornados pelo médico, tanto para o sucesso do desenho diagnóstico quanto para o triunfo da aliança terapêutica.

Dependências de outros sinais e sintomas devem ser interrogados a partir de um universo clínico lógico, o que se, por um lado torna os limites sindrômicos mais bem definidos, por outro, indispensável, exige experiência e conhecimento profundo da clínica médica.

Porto propõe uma sistematização do interrogatório sintomatológico. Segmentando os grandes aparelhos, a técnica possibilita a passagem por possíveis disfunções específicas promovendo uma visão global do paciente.¹⁵ Cito pontualmente a divisão a seguir: sintomas gerais, cabeça e pescoço, tórax, abdome, sistema genitourinário, sistema hemolinfopoiético, sistema endócrino, metabolismo, coluna vertebral e extremidades, sistema nervoso, exame psíquico e avaliação das condições emocionais.

16

A história patológica pregressa deve ser explorada, principalmente se houver sugestão de esclarecimento de sintomas presentes. Um paciente que se queixa de precordialgia deve ter na sua investigação pregressa uma cuidadosa avaliação de prováveis doenças relacionadas, como, por exemplo, hipertensão arterial sistêmica e *diabetes mellitus*.

O que Vieira Romeiro chama de *antecedentes mórbidos pessoais próximos e remotos*¹⁴ pode explicar a doença atual, bem como ser um novo episódio manifesto de uma doença antiga. Mais uma vez, a confiança despertada na relação médico-paciente vai permitir o relato fiel dessas condições. Ignorância e medo podem motivar a ocultação de situações de sofrimento orgânico passadas.

Os antecedentes familiares registram o estado de saúde de pais, irmãos, cônjuge e filhos e, uma vez falecidos, a *causa mortis*. Perguntas que se tornam quase que protocolares são a possibilidade de doenças familiares mais comuns, onde se destacam: câncer, hipertensão arterial sistêmica, doenças alérgicas, doenças psiquiátricas e neurológicas, *diabetes mellitus*, litíase biliar e cefaléia.

Por último, mas não menos importante descrevo a história fisiológica e a história social.

A história fisiológica relata os seguintes itens; gestação e nascimento, dentição, marcha, fala, desenvolvimento físico, aproveitamento escolar, puberdade, menarca e ciclo menstrual.

A história social diz respeito às condições de vida. Engloba informações sobre profissão, hábitos de alimentação e sono, uso de álcool e tabaco, condições socio-econômicas e ainda, o que alguns autores sugerem, uma avaliação psicológica estreita. A meu ver, no entanto, um perfil psicológico deve ser pormenorizado e pragmatizado no momento final sim, porém é fundamental o desinteresse por enquadres de perguntas e respostas, levando em consideração que uma observação psicológica pretende ver como funciona um indivíduo e não como diz que funciona.

O ambiente favorável, as premissas técnicas e os rigores formais são insuficientes se a atitude do médico não souber adotar uma característica de individualidade a cada paciente. Cabe, obrigatoriamente, uma postura de interesse pelo sofrimento alheio. Compreensão e demonstração de solidariedade continuam sendo qualidades fundamentais do médico.

A imagem que se deve ter é a do doutor procurando aprender pacientemente aquela nova história de vida que apareceu na sua trajetória. As perguntas devem servir apenas para dar continuidade ao relato ou então com a finalidade de responder questões específicas suscitadas no decorrer da entrevista.

Além de tudo, a experiência do livre verbalizar traz importantes revelações, pois o paciente entende que, para o médico, não basta apenas a curiosidade de diagnosticador, mas sim, uma curiosidade pelo ser humano como pessoa.

A história clínica, dentro de um contexto da condição humana, com todas as suas aflições e objetivos diversos, é a grande prejudicada na era da sobrevalorização do exame complementar e será tema definitivo na compreensão da problemática proposta mais adiante.

O EXAME FÍSICO

O segundo passo da investigação diagnóstica é o exame físico. Ainda durante essa etapa semiológica, sintomas podem ser relacionados a sinais e sinais vão sendo relacionados aos sintomas.

O clínico tem em suas mãos as ferramentas de quatro sentidos clássicos da cognição: a visão, o olfato, o tato e a audição. Assim desenvolveram-se os métodos do exame físico. Com a visão toma-se a inspeção, com o tato toma-se a palpação e com a audição toma-se a

ausculta. A olfação, descrita na semiologia tradicional, torna-se secundária nos dias atuais, porém não dispensável. Soma-se a estes o uso de instrumentos e aparelhos de simples manejo, através da observação do paciente.

Vieira Romeiro¹⁴ descreve, num primeiro abordar do doente, a definição da semiótica da atitude. Parte do pressuposto que os doentes *adotam instintivamente a atitude que lhes torna mais suportável ou menos incômodo o mal*. Dessa forma descreve atitudes, como por exemplo; genupeitoral, meningítica, Blechmann, entre outras. No mesmo tom de associação descreve apresentações de fisionomia e relação com determinados diagnósticos. Cito, ilustrativamente; facies tetânica, leonina e renal.

Observando o paciente, uma gama de informações podem ser levantadas. Constituição física, comportamento, nível de consciência, fala e linguagem, estado nutricional, malformações anatômicas e hidratação são alguns dos pontos a serem vistos. Importante salientar a observação segmentar no exame dos aparelhos; a ectoscopia do tórax num doente portador de doença pulmonar obstrutiva crônica, em que um tórax em tonel praticamente define o diagnóstico, a ectoscopia do abdome ascítico de um paciente com cirrose hepática devido a etilismo crônico, distribuindo considerações tanto diagnósticas quanto prognósticas.

18

A inspeção, peculiarmente diferenciada de outros métodos, depende sobremaneira do conhecimento do observador. É a máxima que corrobora esta noção, em que olhos preparados são capazes de perceber com maior eficiência os desvios de normalidade.

A **palpação** consiste em discernir através do sentido do tato. A mão traz possibilidades sensitivas diversas. A sensação tátil, mais pronunciada nas pontas dos dedos, onde pode-se classificar como uma sensibilidade fina, permite delimitação de estruturas quanto os seus adjetivos de tamanho, forma, consistência, mobilidade, contorno e pulsação. A sensação de temperatura, mais pronunciada no dorso da mão, permite avaliação calorimétrica em vários níveis do corpo. A sensação vibratória, preferível na face palmar dos dedos, fornece dados de mobilidade articular e presença de frêmitos, tanto cardio-vasculares quanto tóraco-vocais.

A palpação pode ser empregada sobre todas as regiões acessíveis do corpo. Estruturas externas e estruturas internas através de orifícios corporais, ossos, articulações, revestimento de tendões, ligamentos, artérias superficiais, cordão espermático, vísceras abdominais sólidas, conteúdos sólidos de vísceras, edemas, hematomas, abscessos são exemplos. Merece apreço a palpação no exame físico cardíaco, onde o precórdio e o pulso arterial abastecem a semiologia com dados valiosos.

A palpação também permite a sugestão de processos inflamatórios. Durante um evento mórbido, através de mediadores neuro-químicos, a localização da dor, percebida pelo doente, manifestação cardial da doença, vai ser demonstrada no exame físico principalmente através da palpação. Aspectos topográficos serão melhor definidos na visão do sintoma rastreada pelo sinal.

Respeitar a sensação dolorosa do doente é obrigação do médico. O exame físico deve ser moldado a cada situação e a cada doente especificamente, levando em consideração aspectos de personalidade e de cultura.

A **percussão** e a **ausculta** são métodos que dependem da destreza auditiva do examinador. Reconhecer sons e interpretá-los pode ser tarefa quase que intransponível para os iniciantes. A prática à exaustão minora as dificuldades e a experiência dá retorno gratificante ao clínico.

A **percussão** consiste na emissão de sons, após manobra semiológica, da superfície corporal. *É atualmente executada através de um movimento percutório imprimido por um dedo (plessímetro) sobre um outro (plessor), que repousa sobre a região a ser percutida ou diretamente sobre a mesma quando esta é dura e ressonante.*¹⁵

19

O objetivo de avaliar a densidade do tecido pelo som que é emitido quando da sua percussão, é traduzido por escalas ordenadas em sequência de acordo com o som que produzem. Apresento do menos denso ao mais denso: timpanismo, hiper ressonância, ressonância, hipo-ressonância, submacicez e macicez. A normalidade não está limitada a um tipo de resposta percussiva.

Cada tecido tem um correspondente fisiológico na escala anterior. O estômago com ar em seu interior é timpânico. O fígado é maçico e sua percussão dá liberdade de estimar sua dimensão, a hepatimetria. Alguns autores inclusive descrevem este processo como percussão de delimitação. Enumerei apenas dois estados. Reconhecer condições de saúde e doença é resultado de treinamento continuado.

A **ausculta** é a técnica de captar os sons provenientes de vários órgãos. Em geral, nos dias atuais o uso é restrito à utilização da semiotécnica mediata, ou seja, colocando entre o examinador e o examinado um instrumento de auxílio: o estetoscópio.

A abrangência da ausculta reúne o estudo de diversas áreas do organismo. Esqueleto na busca de fístulas vasculares, vascularização do pescoço, abdome com ruídos peristálticos e vascularização e, por fim, destaque dois grandes focos: pulmões e coração.

Nos pulmões podem ser obtidos sons que demonstrarão a ventilação ideal dos campos pulmonares. Sons respiratórios, murmúrios e voz, estertores e atritos podem ser atentados. Doenças pulmonares têm grande cortejo clínico e a ausculta permite em muitas vezes a diferenciação diagnóstica entre elas. Pneumonias infecciosas, edema pulmonar, bronquite crônica, asma brônquica e doenças difusas do pulmão são algumas delas.

O coração exibe uma rica semiologia. Bulhas cardíacas, sopros de doenças oro-valvares, atritos, cliques e estalidos, arritmias nos trazem a um universo de patologias cardiovasculares, aqui, inumerável. Os sons cardíacos associados à palpação, percussão e inspeção cardio-vascular podem definir o diagnóstico. *Muita vez contribui com 100% para feitura diagnóstica, como na angina de peito, em que os exames complementares, inclusive o eletrocardiograma, podem estar normais.*¹³

A **olfação**, finalmente, permite informações peculiares. Exemplo no hálito cetônico, no hálito alcoólico, nas secreções respiratórias fétidas, nas fezes em melena, no odor fecalóide de vômitos, por assim mencionar alguns.

Ainda no exame físico estão incluídos os instrumentos de simples tecnologia. Aparatos que substanciam a investigação clínica e oferecem ao médico uma maior possibilidade de visualização de sinais de doença. Termometria, esfigmomanômetro, lanterna, abaixador de língua, o já citado estetoscópio, balança, fita métrica, martelo de reflexos fazem parte do método clínico.

OS EXAMES COMPLEMENTARES

Caberá aqui apenas o delineamento e a apresentação daquilo que se entende como um exame complementar. Motivo deste estudo, os desdobramentos inferidos, na prática médica, destes testes subsidiários, serão discutidos na redação do próximo capítulo.

Exames complementares são os representantes na Medicina da evolução tecnológica que se viu nas últimas décadas. A industrialização, em todos os setores de uma sociedade, foi o fato histórico, e os recursos propedêuticos médicos originados a partir deste processo histórico são os efeitos.

*A denominação exames complementares é bem apropriada, pois não constituem eles substitutos nem para a anamnese nem para o exame físico do doente*¹⁷. Os testes diagnósticos, também assim chamados, quando usados de maneira apropriada, são de grande valia ao clínico.

Exames complementares têm funções bem definidas na tomada de decisões médicas.

Métodos de *screening* são justificativas plausíveis para utilização, tendo como objetivo a detecção de uma doença oculta num paciente assintomático. A detecção precoce pode atenuar índices de morbidade e mortalidade.

A confirmação ou a exclusão de uma questão suscitada pelo exame clínico, após a configuração de sinais e sintomas, como numa busca por uma resposta específica, denota, também, uma boa indicação.

Descrevo aqui um fato interessante. Em dezembro de 1896, um juiz norte americano deu ganho de causa para um estudante de direito que processava um médico. A imagem radiográfica, descoberta poucos anos antes por Roentgen, mostrou no caso do estudante que havia em sua perna realmente uma fratura e que as extremidades dos ossos estavam desalinhados¹⁶. O médico havia prescrito exercício na terapia. O estudante acusa o médico de prática indevida e inaugura a postura que viria a se tornar, quase um século mais tarde, uma constante naquele país: indicação de exame complementar visando a proteção contra um processo judiciário. É o *malpractice*, cada vez mais vivo no dia-a-dia do médico atual.

Por último, a avaliação de gravidade da doença e a estratificação prognóstica somadas ao acompanhamento da evolução benigna ou maligna de um processo patológico, servem de justificativa clara para utilização complementar.¹⁷

Importante transcrever *en passant* os métodos complementares que se sobressaem no cotidiano da clínica.

Os exames laboratoriais representam a classe de exames complementares mais comum do dia-a-dia do clínico. Tem a característica de fornecer informações fundamentais no desenovelar do diagnóstico a um custo relativamente baixo e num período curto de tempo. No entanto, apresentam falibilidade considerável tanto pelo próprio exame, quanto pela interpretação no laboratório e até pelos instrumentos utilizados. *Entre os mais de 40 exames que são realizados em muitos pacientes, com frequência um ou dois estão ligeiramente anormais*¹⁸. Determinações como hemograma completo, “vhs”, “eas”, bioquímica e dosagem de fatores imunológicos são alguns dos principais exemplos.

Técnicas de imageamento têm sua origem na descoberta dos raios x por Roentgen em 1895, marco inicial para evolução da radiologia. Friedman e Friedland, em *As Dez Maiores Descobertas da Medicina*,¹⁸ divagam que se Roentgen fosse ainda vivo, conhecendo a precisão da tomografia computadorizada, lembraria que tudo começara em 1984, no momento em que a corrente no tubo de crookes cintilou um pedaço de papel em seu laboratório.

Equipamentos da mais alta tecnologia de engenharia também fazem parte do arsenal dos descendentes do raio x. A angiografia, o padrão ouro para o diagnóstico em tantas afecções vasculares, os métodos endoscópicos, onde a imagem de variadas regiões do organismo – tubo digestivo, árvore respiratória, coronárias, entre outros – abastecem a busca semilógica de dados definitivos e permitem, algumas vezes, a oportunidade de intervenções terapêuticas, como na escleroterapia de varizes esofagianas.

A tomografia computadorizada, uma reconstrução matemática de tecidos de diferentes densidades, contribuiu fortemente para evolução da neurologia e para a precisão dos diagnósticos neurocirúrgicos. Hoje, é utilizada na avaliação de qualquer região do corpo, e diferentemente de outras épocas onde melhor avaliava órgãos estáticos, como cérebro e fígado, após advento da T.C. helicoidal e a ultra rápida com feixes de elétrons, o uso é, praticamente, ilimitado.

A ultrassonografia oferece, a um baixo custo e sob segurança biológica, dados produtores e orientadores, num equipamento móvel, com um exame relativamente rápido, a imagem ultrassônica é figura indispensável a qualquer hospital atualmente.

Os estudos cintilográficos, que avaliam a captação de um determinado radiofármaco, permite estimar a função dos mais variados tecidos e órgãos. É dotado de potencial tóxico, no entanto, quando respeita protocolos de proteção traz informações definitivas, onde destaca-se o estudo da performance cardíaca.

Vale citar ainda a ressonância magnética, de baixa viabilidade econômica, porém de extremo valor potencial, as culturas de microbiologia e estudos de anatomo-patologia que, em muitas ocasiões, firmam diagnósticos etiológicos.

No momento da monografia, a visão de certa forma superficial e parcial do tema será legitimada em seguida pela discussão justaposta.

O HOMEM OU A MÁQUINA?

Localizado temporalmente e espacialmente, após a expressão histórica crítica e a definição dos lugares semiológicos sob ótica reservada, é possível identificar os focos de tensão e de potencialidade do deslocamento perspectivo que se manifestam na prática médica de nossa época.

Definir **ciência** é tarefa inócua em virtude da pluralidade que o termo inspira.

O cientista busca observar fenômenos que a ele se mostram. Na maioria das vezes, o que realmente ocorre é um olhar particular que descobre uma nova maneira de observar um mesmo fenômeno e de compreender sua lógica. Carlos Drummond de Andrade disse certa vez uma frase, certamente

em outro contexto, que, mesmo assim, torna mais lúcida essa idéia; referia que a verdadeira viagem do descobrimento não estaria em descobrir novas paisagens, mas sim em descobri-las com outros olhos.

A tentativa de explicar a causa do acontecimento move o cientista a repetir a experimentação, a medição ou a simples observação. Para que o resultado da pesquisa se torne uma verdade, é preciso que a experiência elaborada possa ser reproduzida por outros curiosos que se atenam aquele fenômeno.

Fatos relacionados podem ser organizados e enquadrados em um princípio científico. A partir desses princípios, novos observadores da natureza estarão mais aptos a descrever fenômenos e elaborar outros princípios científicos.

O cientista se interessa em descobrir o que acontece, como e por quê. Jose Ortega y Gasset arrisca: *“Ciencia es aquello sobre lo cual cabe siempre discusión.”*²⁰

A ciência como matéria desta monografia deve ser entendida como dependente de um método científico. Não é intuito, aqui, circular dentro da coerência ou incoerência do significado da palavra em si. A Medicina evolui sustentada em princípios logrados durante os progressos da ciência, e, uma vez ciência, usa o método científico como modo de pensar e evoluir.

23

A sistematização do método científico é pormenorizada, em vista de se perceber as bases da ciência, a seguir. Cinco pontos cardinais orientam o plano formal; o enunciar do problema, a formulação de hipóteses, o observar e fazer experiências, a interpretação das informações, e as conclusões. Num momento posterior, uma teoria deverá explicar, unificar ou organizar os fatos conhecidos.

A aparência do mundo não se traduz através de retratos de nossa cognição. A ciência parte sempre do pressuposto da análise. Analisar é observar de maneira detalhada as partes de um todo, decompor em elementos essenciais, e, a partir de então, reconstruir o todo. A visão total do que foi analisado é ao mesmo tempo fragmentada e universal. A universalidade é função das pontes de relação que se edificam entre os fragmentos. Em ciência, onde há discernimento, o observador, antes de mero nomeador, é um analista.

O médico é um cientista na medida em que carrega em sua mala os princípios que norteiam a sua ciência. É, então, observador e analista. Enxerga o caos da natureza humana sob as lentes do conhecimento médico, séculos de conquistas, tema abordado no primeiro capítulo.

Todo médico é um cientista, mas ser cientista não é predicado suficiente para se tornar médico.

É a partir dessa idéia que, ao mesmo tempo que conclui, abre, também, a estrada para a discussão da proposição da monografia: a subvalorização do exame clínico em tempos de sobrevalorização do exame complementar.

Não leia aqui uma defesa à não utilização dos métodos complementares. Pelo contrário, estes são parte obrigatória, salvo raras exceções de definição eminentemente clínica, do exercício semiológico.

O escopo do tema é a desvalorização da história clínica e do exame físico, principalmente daquela, com seus desdobramentos, deformidades e distorções no ato médico.

Introduzo, agora, o lado que, a princípio, seria antagônico ao perfil científico e tecnicista a que me referi anteriormente, mas que, no entanto, é verdadeiramente imediato a este: o **humanismo** na medicina.

O humanismo é uma maneira de enxergar o mundo que situa o homem como protagonista dentro da natureza e de seu lugar no universo. O homem está no epicentro do fenômeno. O humanismo prega que todas as pessoas têm dignidade e valor, e, portanto, devem fazer jus ao respeito dos outros homens.

O humanismo tem sua origem histórica no pensamento da Antiguidade greco-romana, porém é na Renascença, no redescobrir das obras clássicas, guias para a compreensão da vida, que floresce e marca seu grande tempo.

A compreensão humana da vida ia de encontro ao que diziam os sábios medievais de desprezo pela vida terrena, do homem como criatura pecadora que deveria dedicar sua vida na luta para garantir a eternidade no céu.

A atitude humanista tem como base a razão humana. Imposições de valores morais escritos, determinados por suposta inspiração divina, são prontamente repelidos. A idéia fundamental da atitude humanista é bem ilustrada no pensamento de tratar os outros como gostaria que tratassem a si próprio. É simples e sintética.

Ser humanista é buscar a felicidade e o progresso dos homens. É acreditar que na busca por essa felicidade encontra-se a satisfação pessoal aliada ao bem estar do outro. Importante perceber que o humanista defende a prosperidade material, no entanto, a felicidade não está, em hipótese alguma, atrelada exclusivamente ao bem estar material. Faz parte do pensamento humanista discordar do materialismo e da tecnologia pela tecnologia.

A medicina é, então, ao mesmo tempo científica e humanista. Todavia, as quantidades destes adjetivos na prática do médico dos nossos dias,

faz com que essa sofra os efeitos presumíveis. Senão, vejamos. *Humanista do seu tempo e do seu mundo*.²²

Recuperar a dimensão humana do médico é portanto, um desafio da própria formação médica, uma questão inserida no processo educacional.²²

Teixeira expõe, ainda, a postura do homem, em meio aos prodígios da tecnologia dos dias de hoje, que carrega um sentimento de estranheza em relação ao seu tempo e ao seu semelhante. Concluindo, o autor propõe: a gradual introdução do método científico aos campos de que ele vem sendo banido e a reintegração da verdade científica no seu contexto humano, ensinando-se a verdade sobre os fatos, a verdade sobre os meios, a verdade em função dos fins a que deve servir.²¹

Entender que o homem torna-se desumanizado com a ciência sem consciência. *É o homem que deve estar no centro de todas as atividades e para ele e seu bem estar devem convergir todos os esforços*.²¹ A ciência descompromissada do contexto humano perde sua função. Extrapolar para a medicina ilumina a compreensão do que é ser médico, motivo da monografia, onde um método complementar sem a visão do bem estar do outro, do paciente, é tecnologia por tecnologia, na maioria das vezes, sem a preocupação com a pessoa que está ao seu lado.

25

Ser médico é a profissão onde o contato humano entre duas pessoas que não tinham elo de ligação algum, de repente torna-se real.

Dentro de um ambiente familiar, as relações se solidificam principalmente porque há entre elas um teia de laços afetivos e de dependências emocionais e sociais que existem mesmo antes de se tomar conhecimento de suas existências. No mundo dos relacionamentos a dois, de um casal, o que impera é o sentimento de afeição e interesse pela outra pessoa, que é escolhida.

A relação do médico com o paciente e do paciente com o médico não é calcada nem na escolha, nem em laços afetivos, nem familiares – ao menos, numa primeira análise. É, no entanto, uma modalidade de relação que marcará em definitivo a qualidade de vida tanto do médico, quanto do paciente.

O médico por ser aquele o seu ofício, com o qual ocupará a maior parte de seus dias, tem a opção de construir um ciclo vicioso de trabalho, ou um ciclo virtuoso de realizações.

O paciente, do outro lado da cadeira, determinará o bem maior de um ser humano, que é sua saúde, a partir de sua própria personalidade e,

fundamentalmente, da correta abordagem do médico no compreender da saúde e da doença como condições globais do ser humano.

O avanço dos recursos tecnológicos, vertiginoso nas últimas décadas, impôs um ambiente de desarmonia no relacionamento do médico e do paciente. A tecnologia, como vendem alguns veículos de comunicação e no próprio imaginário da população, traz à medicina um ambiente de segurança. A crença na tecnologia como infalível e substituidora do perfil falível do homem é um mito que precisa ser desarmado.

O contorno humanístico da medicina é inexorável e não desmerece o contorno biologicista científico. A falta de consideração por aquele é que traz prejuízos à prática médica. Quando se tem o bem estar do paciente como indivíduo – aquele que não se divide – e como pessoa única, torna-se incompreensível a possibilidade de entendê-lo e ajudá-lo com apenas o exame complementar.

Vejamos agora, brevemente, o que conta a história no final do séc. XVII.

Bacon e Descartes jogaram areia sobre o pensar especulativo e buscaram o conhecer da forma e das ações dos fatos, inaugurando o saber puramente operativo. O paradigma médico dos dias de hoje é descendente dessa idéia e foi Flexner, já em 1910, que adotou o modelo cartesiano nas salas de aula das escolas de medicina .

Separação de mente e corpo, entendimento de que cada efeito tem em sua origem uma causa, o princípio segundo o qual para conhecer o todo do ser humano era preciso dividi-lo em partes são exemplos da lógica cartesiana biológica. As doenças passaram a ser compreendidas como processos individuais e naturais que tinham relação direta com um determinado órgão. A visão psicológica e social do doente estaria então relegada a um segundo plano ou, quiçá, esquecida. Existem, no entanto, outras dimensões do enfermo que requerem atenção.

Reitero que não é objetivo da monografia uma crítica ao exame complementar por si só. O cerne da questão é a predileção pelo exame complementar, que se torna protagonista da prática clínica, sublinhando o contorno tecnicista da medicina. *O emprego corriqueiro de recursos tecnológicos mais ou menos complexos pode, inadvertidamente, induzir à desvalorização da história clínica¹* e do exame físico. O exame clínico, de personagem principal do ato médico, ganham o papel de mero coadjuvante.

A literatura médica não é tão eufórica como se preveria quando se fala de exames complementares.

Estudo de 1983 avaliou o valor da necropsia em 300 casos nas décadas de 60, 70 e 80. Os estudiosos de Harvard concluíram que os 20 anos de sonografia, cintigrafia e tomografia computadorizada não alteraram a frequência de diagnósticos realizados por necropsia.²⁶

Uma outra publicação narra o caso de um senhor de 65 anos com história de emagrecimento persistente e limitação de atividades que se iniciaram 3 meses após uma cirurgia de *by pass* coronariano. A partir de então, é avaliado pelas mais modernas técnicas de imageamento, endoscopias, biópsia, por uma gama de notáveis especialistas que supõem os mais distintos diagnósticos diferenciais, inclusive metástase neoplásica em coluna vertebral. Por fim, o esclarecimento diagnóstico é baseado simplesmente numa ausculta cardíaca que denuncia um sopro sistólico, uma hemocultura positiva e a confirmação pelo ecocardiograma transesofágico: endocardite infecciosa²⁷. O clínico menos entusiasmado com tantos

Há dados na literatura que demonstram a inabilidade do exame clínico na indicação descriteriosa do exame complementar. 2000 pacientes com cirurgias eletivas agendadas tiveram 6200 análises bioquímicas avaliadas em um hospital universitário. Das 6200 análises, 60% foram classificadas como desnecessárias.²⁸

Estudo realizado em três diferentes hospitais nos EUA, demonstrou que até 17% das endoscopias digestivas de um total de 1069, eram mal indicadas pelos médicos.²⁹

Maynard, em *The logic of economic choice in health care*, conclui que o aumento dos custos em medicina não representou, nas últimas décadas, um direto aumento da expectativa de vida ou um decréscimo dos índices de mortalidade.

Silva critica a utilização de protocolos, a subserviência a algoritmos pré determinados, o descaso com a avaliação médica inicial de ouvir queixas, observar lesões, sentir odores, auscultar ruídos e palpar ou percutir segmentos do corpo humano. Para Silva *não devemos queimar etapas e iniciar a investigação utilizando imediatamente uma máquina para nos substituir*.³⁰ Reflete, ainda, sobre a pressão exercida sobre o médico de guiar-se por protocolos, o que faria com que a relação médico-paciente fosse substituída por túneis claustrofóbicos. Concordo com a exposição, mas descrevo uma ressalva.

As decisões investigativas de diagnóstico e de terapêutica são decisões baseadas na experiência do clínico e nas evidências científicas da literatura. Não se deve fechar os olhos nem para experiência pessoal, nem para a medicina baseada em evidência. Assim como a propedêutica clínica tem como braço a contribuição necessária do exame

complementar, mas a este não é limitada, da mesma forma as condutas médicas têm as evidências como ciência básica. O médico deve ter o espírito crítico tanto para indicar um exame complementar, quanto que para adotar uma evidência de um trabalho científico.

É simples na teoria: uma informação, seja de um exame complementar, seja de um algoritmo, deve sempre ter morada na abrangência do processo. O exame complementar responde a uma questão suscitada no exame clínico e é apenas mais uma informação na busca pelo diagnóstico. O algoritmo ou o dado de uma pesquisa deve ser encarado a partir da circunstância em que o paciente se encontra, incluindo critérios sociais, psicológicos, epidemiológicos, econômicos, e, principalmente, respeitando a individualidade de cada paciente que adoece com comorbidades diferentes, perfis biofísicos particulares, e reage de diversas maneiras às situações, seja dentro do organismo, bioquimicamente, ou no seu viver externo, na tomada de atitudes perante os obstáculos.

Na prática, entretanto, não é um diálogo simples. Contextualizar, analisar são atributos do médico experiente. Experiência não obrigatoriamente remete à quantidade, mas à qualidade da observação e do observador, que também, em outra ótica, se afortuna com o passar do tempo.

Para compreender a desumanização do ato médico, revisitamos nos últimos parágrafos a ambivalência do ato como, ao mesmo tempo, humano e científico. Quando se desmerece a história clínica, paga-se um preço alto no ideal manejo do doente: desumaniza-se o ato, e, por quê não, a vida.

Conceituando, entende-se desumanizar o ato médico por: o cuidado com a doença sem individualizar o enfermo; de reconhecer o dano orgânico sem atender às reações do paciente; de interpretar os resultados de uma prova invasiva sem se interessar pelas manifestações do indivíduo manuseado; de esmiuçar os resultados dos exames e não os sentimentos de insegurança, de desorientação, pânico e de revolta da pessoa doente.³¹

Desenvolver no acadêmico de medicina a visão humanizada da sua profissão é assunto recorrente nos seminários de ética médica. Nos últimos anos, nas escolas médicas, esforços têm sido empregados para amplificar no ensino médico a importância de sinais e sintomas, sem dúvida, um passo importante na conscientização e no resgate do médico, porém, não garantia de solidariedade com alguém que sofre, pois aproximação inquisitória e afobada, direcionada para o retorno da integridade de um determinado órgão do corpo, continua a dar créditos a enxergar o enfermo de forma parcial.

Perestrello destaca que o médico, quando sai da faculdade, não tem em mente que o paciente é semelhante a ele na medida em que é um

ser humano.³² Torna-se especialista, adquire conhecimentos, habilita-se a utilizar instrumentos semiotécnicos, é capaz de fazer perguntas pertinentes e explorar ao exame físico os órgãos. Então, com o diagnóstico traçado é capaz de prescrever a terapêutica.

Salienta que, apesar desse arsenal técnico, para fazer terapia é preciso em primeiro lugar entender o que é terapia. Na raiz grega terapêutica significa cuidar de, alguém disposto a servir.³²

Perestrello conclui: *para ser terapeuta, precisará ao menos ter apreço pelo paciente e para isso é preciso algo mais do que lhe fazer perguntas, examiná-lo e receitar-lhe medicamentos. É preciso respeitar a sua individualidade, sua pessoa, começando por ouvir o que a pessoa tem a dizer.*³²

A essência da relação médico-paciente é a visão holística do enfermo, cuidar do paciente como um todo, e não os fragmentos de um todo. Abandonar o modelo cartesiano de enxergar o ser enfermo como uma coleção de órgãos, unidos por um amontoado de células, delimitado pela pele, é difícil quando vivemos a explosão das tecnologias que fotografam cada vez mais o corpo humano em partes cada vez menores e mais detalhadas. A aproximação com o registro bio-psico-social é condição *sine quo non* para qualquer atendimento e, principalmente, naqueles onde condições mentais e emocionais são acompanhadas de manifestações orgânicas – síndrome do intestino irritável, cefaléias psicogênicas entre outros.

A literatura corrobora esta necessidade: Stoeckle observa que a queixa mais freqüente na prática médica é a queixa emocional. A aliança de confiança instaurada é fundamental em todas as etapas do “curar”, a curto e a longo prazo.³³

Cabe aqui, além da atitude humana, vislumbrar rapidamente com dados da literatura a competência da história clínica como parte principal do diagnóstico.

Estudo realizado em hospital universitário entre 1967 e 1970, dentro de uma casuística relevante de cinco mil casos, concluiu que através, fundamentalmente da história clínica, a totalidade de 90% dos diagnósticos eram possíveis.³⁴ Hill e colaboradores ainda revelaram que ao incrementar a anamnese com um exame físico cuidadoso o diagnóstico passa a ser possível em até 95% das vezes.³⁵

Retornando, a expectativa de interação humana é dado de realidade. Numa pesquisa realizada no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo, ficou comprovado que, apesar da aura de

submissão cultural aos métodos de tecnologia, o que levava os pacientes no centro de referência de cardiologia do hospital era a busca de um atendimento predominantemente para a consulta médica, e não a busca de exames ou intervenções ligadas ao maquinário tecnológico.³⁶

Um outro estudo, publicado em 1996, em 688 atendimentos foram observadas as expectativas confirmadas ou não dos usuários. O que se observou foi que havia insatisfação no que se referia as habilidades demonstradas no exame clínico. Relato de ausência de perguntas que os pacientes consideravam essenciais no transcorrer de suas consultas, ausência de auscultação cardíaca no exame físico, encaminhamento para especialista não ter sido definido, revisão do prontuário não ter sido efetuada antes da consulta e falta de informação ou aconselhamento foram deficiências anotadas.³⁷ Somando-se as porcentagens de considerações reprobatórias, concluí-se que se contornados lapsos no exame clínico, o atendimento seria considerado mais satisfatório.

Uma dose de preocupação com o bem estar do próximo, de tão imediata, parece retórica descabida numa discussão em medicina. Infelizmente, confiança, verdade e amizade são substantivos que raramente são consultados no dicionário de uma significativa parcela da classe médica.

Resistências de alguns médicos são inevitáveis, sendo o despreparo para lidar com seus próprios fantasmas emocionais, a barreira que os impede de investir no paciente. Receber o enfermo com empatia, demonstrar que ele é realmente importante, acolher medos, dar suporte a desesperos, mostrar-se presente nos momentos de solidão, responder dúvidas, entender as fraquezas é papel de todo médico.

*A relação transpessoal é uma relação viva.*²⁷ Durante o contato do médico com o seu paciente, queira ou não, qualquer atitude, fisionomia, palavra ou silêncio terá repercussão no paciente, boa ou ruim, no sentido de terapêutico ou antiterapêutico. Segundo Freud qualquer médico, conscientemente ou inconscientemente, está fazendo psicoterapia.

Balint nos fala com brilhantismo: *By far the most frequently used in general practice was the doctor himself. No pharmacology of this important drug exists. No guidance is contained in any textbook as to the dosage the doctor should prescribe himself. The usual answer is that experience and common sense will help the doctor to acquire the necessary skill.*³⁸

Uma nova dinâmica no exercício da medicina é consequência das distorções antes assinaladas.

A relação médico-paciente quando torna-se desestruturada, descaracterizada pela perda das dimensão humana que dela é fundamento principal, deixa de ser um projeto de bem estar de uma pessoa no ambiente em que vive para se transformar num contrato social menor.

A Expressão do paciente como um consumidor de serviço de saúde e do médico como um provedor de cuidados de saúde coloca o último como agente de uma atividade meramente comercial.³⁹ A resposta de alguns profissionais, às vezes, é de conforto e de beneficiamento com esta nova ordem, que pode lhes render a possibilidade de acumular capital no mercado de trabalho, mas que ao assumirem tal contrato como verdadeiro, o que, compreendo, muitas vezes é quase impositivo, determina graves defeitos na profissão médica e no entender do que é a medicina.

Prejuízos na vida do médico e do paciente. O paciente passa a ter como referência de busca à saúde e ao bem estar não mais a figura de um médico, mas a de uma instituição, seja ela um hospital público onde o paciente circula perdido pelos corredores levando parcialidades doentes de seu corpo, ou os planos de saúde privada que vendem nos veículos de mídia a segurança opulenta, mas virtual, de luta contra as doenças que ameaçam seus usuários.

Outro ponto que enuncio como um sintoma da relação médico-paciente doente é o crescimento das chamadas medicinas alternativas. Não entro no mérito de eficácia ou da excelência destas terapias, apenas crítico.

As medicinas alternativas são calcadas numa aliança terapêutica diferente da realizada pela grande parte da medicina tradicional. O tempo destinado a ouvir o doente, dar atenção à todas as queixas, demonstrar preocupação com o sofrimento, entender o paciente como um todo e não subdividi-lo são prerrogativas de qualquer medicina alternativa. Os proveitos para o sucesso da abordagem nessas condições são lógicos, dispensam mais elocubrações.

O resultado é corroborado pelo dado do ano 2000 que revela que a população dos Estados Unidos usa a medicina alternativa em percentagens que chegam as taxas de 42%.⁴⁰ É evidência curiosa que mereceria mais discussão pelos conselhos de bioética.

A contrapartida do médico, que, no Brasil, se concentra desproporcionalmente nos grandes centros urbanos, frustrado, em muitas ocasiões, com as expectativas de um futuro não correpondidas e de insatisfação com remunerações que não sustentam o padrão de vida que a profissão exige, é a de desvinculamento completo e de descompromisso total com o doente.

As especialidades, estimuladas pela especialização e sub-especialização pungentes nos braços da medicina, entendo também como resultado natural dos recursos tecnológicos colocados a disposição da medicina de hoje. A precocidade com que a especialização entra no saber médico é bem vista já nas universidades. O aluno tende a escolher um rumo definido anos antes de concluir o curso. Isto leva a uma tendência cada vez maior, por mais esse motivo, de se preocupar com um órgão específico, esquecendo do paciente como um todo.

Osler nos premia com mais um de seus discursos. Na noite de dezesseis maio de 1910, em Oxford, afirmava: *o extraordinário desenvolvimento da ciência moderna pode ser sua ruína. A especialidade, agora uma necessidade, fragmentou as especialidades de tal forma que torna a perspectiva arriscada. Os médicos perdem todo o seu senso de proporção em um labirinto de minúcias.*⁴¹

Com o passar do tempo a equação do médico e do paciente que era de 1:1 até a década de 50, foi se transformando e, atualmente, compreende-se por equivalente de n:1.⁴² É a confirmação do paciente dividido, desrespeitado, aos pedaços, e a medicina, algumas vezes, corre o risco de também se despedaçar.

Contratos comerciais entre médicos e pacientes, visão superespecializada, descaso com o exame clínico e a euforia da tecnologia formam o cenário perfeito para a prática médica desvirtuada, atrofiada, descompromissada e desvalorizada.

Configura-se então um dilema da profissão: para o médico, quem é seu paciente? E para o paciente, quem é o seu médico? Dois estranhos no meio da sociedade que, freqüentemente, cultua o sucesso numa profissão nas cifras obtidas pelo profissional, e condena, muito comumente, as pessoas à marionetes de um contrato social de troca, avesso a qualquer tipo de prejuízo, que visa lucro individualista para ambas as partes ou, se não, estará fadado ao fracasso.

O exame clínico ser o soberano é condição repetida aos quatro ventos pelas escolas de medicina. O exame complementar ser o complemento do exame clínico é conclusão imediata, a terminologia comporta. O ponto crucial que instaura a problemática discutida até aqui é o balanço equivocado do médico de hoje em dia com esses dois personagens.

A imagem daquilo que chamaria de “teoria da gangorra” define, sintetiza e conclui a dinâmica do ato médico abordada durante a monografia.

Num oposto da gangorra temos o exame cínico e no outro oposto temos os exames complementares. Perceba que os dois são integrantes

e fundamentais no diagnóstico, porém o peso de cada um no equilíbrio gravitacional para uma correta prática clínica é variável.

exame complementar torna-se leve, sem um peso sobrevalorizado e sem necessidade de utilização desmedida de uma infinidade de exames complementares na definição do diagnóstico.

Se a história clínica e o exame físico são pobres, desvalorizados em detrimento de exames complementares erroneamente protagonistas do exercício diagnóstico, o resultado é um exame clínico de pouca densidade que faz necessário a utilização sobrecarregada destes exames complementares, muitas vezes mal indicados, pouco resolutivos e que fomentam a prática inadequada da profissão, com uma ênfase tecnicista, fragmentada e superficial do enfermo.

A máquina não é substituta do homem. O homem tem na máquina uma aliada, não mais do que isso. A ciência quando humanizada responde aos fenômenos que observa pensando num fim: o bem estar dos homens dentro da natureza.

A medicina é, além de profissão, uma maneira de caminhar pelo mundo afora. Saber-se médico é saber-se humano e cientista. É ter no olhar do outro motivo para motivar sua existência, e no olhar da ciência instrumento para continuar a caminhada.

Ser médico é viver histórias de vida que não são suas, lutar por batalhas que se desconhecia até então.

É acreditar que a vida, apesar das chuvas que possam cair, foi feita para ser feliz, bem vivida e compartilhada.

COMENTÁRIOS

De volta à ilha de Kós, há dois mil e quinhentos anos atrás, vemos Hipócrates escrevendo as linhas fundamentais de páginas, escritas e reescritas, durante séculos, por mestres ilustres ou por doutores de cada dia, desse livro sem capítulo final: o desejo de ajudar o ser humano – o ser médico.

No transcorrer da história da medicina percebemos a estruturação do médico de hoje em dia.

Num primeiro instante, a única troca entre o médico e o enfermo era através da palavra, a comunicação verbal. A confissão de um sintoma

que aflige continua sendo o passo inicial e principal, apontando o norte no desvelo diagnóstico.

Num segundo instante, outros instrumentos da cognição humana tornaram-se aliados do médico para melhor compreender o doente. O exame físico em todas as suas faces desperta para sinais que o corpo humano dispara quando em meio a um evento patológico. Os exames complementares vieram mais tarde, como mais um método para a composição do diagnóstico. São etapas bem definidas, caracterizadas fundamentalmente pela intercomunicação existente e pela resolutividade inequívoca que assumiram, quando dialogam, na medicina atual.

A consciência histórica da caminhada da clínica médica através dos tempos apoia o médico na sua caminhada particular. Aproximar-se da construção do pensar na medicina ajuda o médico a edificar os alicerces do ato que realizará no encontro com o seu paciente.

Uma discreta queixa de dor de um doente é iluminada por alguém que antes desvendou os mistérios da anatomia humana. Sons de bulhas cardíacas através de um estetoscópio são iluminados por alguém que um dia descreveu sintomas de falência do músculo cardíaco. Síndromes neurológicas são melhor compreendidas quando iluminadas pelo desenho preciso da imagem de uma ressonância magnética.

São verdades científicas iluminando verdades científicas. Assim evolui o conhecimento.

Uma verdade científica pode ser relativizada dependendo do contexto em que sobrevive. São diferentes ângulos de enxergar um mesmo fato. Diferentes focos de luz e de diferentes intensidades. Em medicina, é claro, nada é definitivo. Ou melhor, apenas uma idéia é definitiva: a busca, no fim, é sempre pelo bem estar do ser humano. Isto não muda.

O médico deve enxergar o paciente sob lentes de distintas refrações.

A percepção por parte do médico do universo sem par de cada doente é a grande virtude no ato médico. Ter a sintonia delicada para a leitura perfeita daquele ser humano que sofre é a espinha dorsal para o êxito do encontro.

Cada ser humano tem a maneira particular de adoecer. Ou seja, adoecer é experiência pessoal e única. Portanto, cada paciente é para o médico uma experiência pessoal e única. Isto torna a medicina uma

profissão pessoal e única. Não há algoritmo, programação lógica ou engenharia que suporte a complexidade do ato médico.

Hipócrates, Sydenham, Osler entre outros médicos de ontem e de hoje sabem bem disso. A medicina tem o paciente na totalidade do ser humano o ponto de convergência de suas intenções.

A medicina é filha de dois gigantes. O humanismo e o cientificismo.

O perfil humanista da medicina, antes mesmo desta se reconhecer como profissão, é o embrião da atividade médica. O homem está no centro. O início, o meio e o fim têm o homem como personagem principal. O médico é humanista.

O perfil científico da medicina é, nos tempos de hoje, mais claro do que nunca. A cada dia, no mesmo ritmo de outras ciências, a medicina é alçada a planos cada vez mais complexos e minuciosos do entendimento do corpo humano. A semiologia recebe os abalos desta expansão de conhecimentos. O ato médico recebe as repercussões destes abalos.

CONCLUSÕES

35

As conclusões dessa monografia são baseadas nas observações da instalação de um movimento caótico na prática médica: A desvalorização do exame clínico – história clínica e exame físico -, em detrimento da sobrevalorização do exame complementar.

Quando se tem a predileção pelos métodos complementares, se escurece o exame clínico e fica sublinhado o contorno científico e tecnicista da medicina.

Quando não é ofertado o devido valor ao exame clínico, perde-se a origem e a motivação da atividade médica, o perfil humano da medicina.

Se analisarmos a história clínica e o exame físico sob uma ótica de competência clínica, já temos argumentos suficientes para colocá-los numa posição absoluta. O diagnóstico é desenhado majoritariamente pelo exame clínico bem realizado. O exame complementar, num momento final, apenas pontuará o desfecho.

Se analisarmos este desbalanço num ambiente mais atencioso percebemos que quando se atribui ao exame complementar proporções maiores que as plausíveis, paga-se um preço muito mais alto do que possa imaginar o paciente ou o médico desavisado.

Ao sobrevalorizar o perfil tecnológico acaba-se por desconsiderar o perfil humanístico. Aí reside o maior prejuízo ao ato médico e, por quê não, descobre-se o grande culpado pela medicina distante, incompreendida e fragmentada que hoje, com prevalência, se pratica.

O exame complementar como protagonista da busca diagnóstica torna a medicina parcial, restritiva, reprimida e míope. Faz desaparecer, no fim, o seu ideal fundamental: o bem estar de um ser humano.

Todo o médico é um cientista, mas ser cientista não é predicado suficiente para se tornar médico.

Ter métodos de tecnologia é poder achar um diagnóstico, mas achá-lo não é condição suficiente para se tornar médico.

Ser um profissional é uma maneira de se existir para a vida, mas ser apenas profissional não é suficiente para se tornar médico.

Existir é uma forma de caminhar, mas existir não é predicado suficiente para viver.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MARGOTTA, R. História Ilustrada da Medicina. 1. ed. São Paulo: Editora Manole, 1998.
2. PORTO, M.A.T.; MARANHÃO, C. G.; YAMAMOTO, T. S.; NEPOMUCENO, F, MOREIRA, M. F. S. *Temas de História da Medicina*. Niterói: Xerox, 2000.
3. HIPÓCRATES. Aforismas. Trad. de José Dias de Moraes. São Paulo: Zumbi, 1959.
4. HIPPOCRATES. On air, Waters and Places. Translated by Francis Adams. Karolinska Institutet, Library, Stockholm, Sweden. Disponível no *website* <http://www.mic.ki.se>. Acessada em 08/05/2004.
5. VASCONCELOS, E. Juramento de Hipócrates. *Revista Paulista de Medicina* 83:196-204, 1974.
6. NUTTON V. The Chronology of Galen's Early Career. *Classical Quarterly* 23(1973): 158-171.
7. SINGER C. A Short History of Medicine, New York: Oxford UP, 1962.
8. LEYDEN, E. *Traites Mystiques d'Abou Ali al-Hosain b. Abdallah b. Sina ou d'Avicenne* par M. A. F. Mehren Leyden; E. J. Brill, Fasc. I-IV, 1889-1899.
9. Disponível no *website* <http://vesalius.northwestern.edu/noflash.htm>.

10. GARRISON, H., FIELDING, D. Historia de la Medicina. 4ª edición. Mexico. Editorial Interamericana SA, 1966.
11. Knopf, A.A. A History of Medicine. 1ª edição. New York: First Editor, 1941.
12. King, L. A History of Medicine. London. Penguin, 1971.
13. HOULI, J. Semiologia Clínica. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan SA, 1978.
14. ROMEIRO, V. Semiologia Médica. 11ª edição. Editora Guanabara Koogan SA, 1968.
15. PORTO, C. Semiologia Médica. 4ª edição. Editora Guanabara Koogan SA, 2001.
16. HOCHSTEIN, E. RUBIN, A. Semiologia Clínica. 5ª edição. Livraria Atheneu SA 1968.
17. CORRÊA LIMA, M.B. Sinapse – ano II. vol: III no 1. Página 6, 1986.
18. FRIEDMAN, M. FRIEDLAND, G.W. As dez maiores descobertas da medicina. São Paulo: Editora Schwarcz, 2000.
19. HARRISON. Tratado de Medicina Interna. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2000.
20. Disponível no *website* www.rie.cl
21. TEIXEIRA, ANÍSIO. Ciência e humanismo. Revista Brasileira de Estudos Pedagógicos. Rio de Janeiro: v.24, n.60, 1955. p.30-44.
22. CALMAN, K; DOWNEY, R.S.; DUTHIE. M et al. Literature and medicine: a short course for medical students. Medical Education 22, 265-9.
23. VINTEN-JOHANSEN, P; RISKA. New oslerians and real flexnerians; the response to threatened professional autonomy Int J Health Serv 21: 1, 75-108.
24. DOLCE, J. Tecnologia, ciência e democracia. Revista da ESG Ano XIV, nº 37.
25. BEM-AMI, H; BEHAR, DM; FISCHER, D.; EDOUT, Y. Talking to the patient. Lancet 2000;356:1076.
26. GOLDMAN, L; SAISON, R; ROBBINS, S; COHN, LM; BETTMAM, M; WEISBERG, M. The value of the autopsy in 3 medical eras. N Engl J Med. 1983; 308:1000-1005.
27. GREENO, EW; GLASER, RJ; PAPAGIANNIS, A; KOPP, VJ; ROZENMAN, Y GILON, D. Clinical problem-solving – where did good old clinical diagnosis go? N Engl. J. Med. 1997;337:940-942.

28. KAPLAN, EB. The usefulness of preoperative laboratory screening. *JAMA* 1985;253:3576-81.
29. KAHN, KL. The use and misuse of upper gastro-intestinal endoscopy. *Ann Intern Med* 1988;109:664-70.
30. OLIVEIRA E SILVA, A. Para onde vão nossos sentidos? *Ver. Col. Bras. Cir.* Vol 30 – no 3:163 maio/junho 2003.
31. DÉCOURT, L.V. O doente e a técnica na medicina atual. *Revista do Incor* 1995;2:3-4.
32. PERESTRELLO, D. A medicina da pessoa. 1989 4ª edição Livraria Atheneu.
33. STOECKLE, JD. ZOLA, IK. DAVIDSON, GE. On going to see doctor: the contributions of the patient to the decision to seek medical aid: a selective review. *J Chronic Dis.* 1964;16:975-989.
34. KIRCH, W; SCHAFFI, C. Reflections of misdiagnosis. *J Intern Med* 199;235:399-404.
35. HILL, JÁ; KERBER, RE. Quo vadis? How should we train cardiologists at the turn of the century? *Circulation* 2000;102:932-6.
36. MALERBI, MCM; MARGARIDO, ES; MANSUR AJ; LUZ, P; BELLOTI, G. Expectativa de pacientes que procuram atendimento ambulatorial em um hospital de cardiologia, *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo* 1993;48:186-8.
37. KRAVITZ, RL; CALAHANN, EJ; PATERNITI, D; ANTONIUS, D; DUNHAM, M; LEWIS, C; Prevalence and sources of patients unmet expectations for care. *Ann Intern Med* 1996;125:730-7.
38. BALINT, M. The doctor, his patient, and the illness. New York, NY:International Universities Press Inc; 1972.
39. KIRSNER JB. Living with Hippocrates in changing medical world, with particular reference to the patient-physician relationship, *Arch Intern Med* 1992;152:2184-8
40. EISENBERG, DM; KESSLER, RC; FOSTER, C; NORLOCK, FE; CALKINS, DR; DELBLANCO, TL. Unconventional medicine in the United States. *N Eng J Med* 1993;328:246-52.
41. ZOLLO, AJ. Segredos em Medicina Interna: Respostas Necessárias ao Dia-a-dia em Rouns, na Clínica, em Exames Orais e Escritos. 2ª edição Artmed, Porto Alegre, 2000.
42. SCHRAIBER, LB. O Médico e o Seu Trabalho: Limites de Liberdade. São Paulo: Hucitec, 1993.

USO DO LEFLUNOMIDE EM PACIENTES REFRACTÁRIOS À ESQUEMAS CONVENCIONAIS NO TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATÓIDE ¹

Adriana Teles Mussel ²
 Rogério Lorena de Oliveira ³

INTRODUÇÃO

A Artrite Reumatóide (AR) é uma enfermidade crônica, extremamente agressiva que pode provocar invalidez e deformidades.

A primeira descrição da AR foi publicada no ano de 1800 por Laudré –Beauvois, e o nome AR foi descrito por Garrod em 1859. Em 1922 o termo passou a ser poliartrite inflamatória e em 1958, as artrites soronegativas foram excluídas do termo.

A AR tem etiologia multifatorial em que elementos genéticos e ambientais participam. Os fatores genéticos são evidentes quando se demonstra a forte ligação com sistema HLA-DR4 e DR8.

A AR, apesar de todo o avanço tecnológico, desde a sua primeira publicação continua apresentando-se obscura em relação a sua etiopatogenia e terapia. Não se conhece, ainda, medicamento que seja capaz de curar definitivamente a AR. A terapia medicamentosa atual tem o objetivo de melhorar a qualidade de vida do paciente.

Além de apoio psicológico e boa relação médico-paciente, atualmente são empregadas drogas como: AINEs, corticosteróides, metotrexate (MTX), antimaláricos entre outros. Podem ser realizados esquemas com drogas combinadas para obtenção de melhor resposta em pacientes refratários ao tratamento.

Porém, existem alguns casos em que mesmo com todos os esquemas realizados, o paciente não obtém a melhora esperada e se torna refratário.

Durante o período compreendido entre 2002 e 2003, foram acompanhados 10 pacientes pertencentes ao grupo descrito acima. Para estes foram iniciados esquemas de terapia tríplexes com leflunomide /

1. Trabalho realizado na Clínica Médica “A”, Serviço do prof. Mario Barreto Corrêa Lima, HUGG, UNIRIO.
2. Ex Aluna de Pós Graduação do Curso de Especialização em reumatologia da Clínica médica “A”.
3. Prof. Adjunto da CM”A” e Livre Docente em reumatologia pela UNIRIO.
4. Prof. Titular da CM”A”

RESUMO

A Artrite Reumatóide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica, que se caracteriza pelo envolvimento das articulações, em especial da membrana sinovial, promovendo destruição articular progressiva, podendo levar a incapacidade funcional.

Apresenta períodos de remissão e exacerbação, mas sempre com processo contínuo de lesão tecidual.

A AR parece ser mediada por fatores imunológicos. Isso se explica porque na maioria dos pacientes, é possível demonstrar através de testes específicos a presença de fator reumatóide (FR), que é um auto-anticorpo IgM que reconhece a fração FC de anticorpos do tipo IgG, formando imunocomplexos.

É três vezes mais comum em mulheres e quatro vezes mais em parentes de primeiro grau de indivíduos afetados.

A lesão histológica da AR é a sinovite e o tecido inflamatório sinovial em proliferação é chamado de “pannus”.

Acomete principalmente as articulações interfalangeanas proximais das mãos, metacarpofalangeanas, punhos e

metatarsofalangeanas de maneira simétrica.

Os sintomas gerais são fadiga, perda ponderal, anorexia, febre e poliartrite simétrica difusa, envolvendo, principalmente as articulações já mencionadas.

Podem ocorrer manifestações extra-articulares como nódulos subcutâneos, vasculite, pericardite, derrame pleural, mono-neurite múltipla, episclerite e glomerulonefrite mesangial.

Existem 7 critérios clínicos que são utilizados para o diagnóstico da AR. É necessário que haja presença de 4 dos 7 critérios, sendo que, a rigidez articular matinal e a artrite das mãos e punhos devem permanecer por mais de 6 semanas.

O tratamento deve ser realizado o mais precocemente possível para reduzir os riscos de deformidades e incapacidade funcional articular.

São utilizados AINEs, corticosteróides, imunossupressores e agentes biológicos para o tratamento da AR.

O prognóstico é indeterminado, tendo em vista tratar-se de doença crônica degenerativa, que pode levar à deformidades articulares ou não, dependendo da resposta à terapêutica utilizada para cada indivíduo. Já que até o momento não existe medicamento que proporcione a cura da AR, procura-se àquele que proporcione uma melhor qualidade de vida.

prednisoma / MTX ou leflunomide/ prednisona cloroquina, com melhora significativa na qualidade de vida desses enfermos.

Para esses pacientes, após alguns meses de tratamento foram suspensos o corticóide, o MTX e a cloroquina e os mesmos mantiveram-se estáveis clinicamente apenas com o uso do leflunomide.

Este trabalho enfoca alguns aspectos importantes sobre etiopatogenia, diagnóstico e terapêutica da AR, dando ênfase ao uso do leflunomide, em especial nos casos refratários aos tratamentos convencionais, ressaltando suas vantagens e desvantagens.

DEFINIÇÃO

A AR é uma doença sistêmica do tecido conjuntivo cujas alterações predominantes ocorrem ao nível das estruturas articulares, periarticulares e tendinosas. Manifesta-se através de sinais cardinais de inflamação e o substrato anatômico mais característico desse acometimento é a membrana sinovial.¹

Segundo alguns autores, a AR é uma doença inflamatória sistêmica crônica caracterizada pelo acometimento simétrico das articulações periféricas, podendo o quadro articular flutuar com o decorrer do tempo, mas o desfecho funcional mais comum consiste no desenvolvimento progressivo de vários graus de destruição articular, deformidades e incapacidade funcional.²

Já para outros a AR, é um processo inflamatório crônico que afeta uma parte significativa da população provocando incapacidade e perda de produtividade.³

EPIDEMIOLOGIA

A AR, é uma doença comum ocorrendo em cerca de 1% da população geral. Ocorre mais frequentemente na faixa dos 30-50 anos, e as estimativas mais recentes têm mostrado um aumento da prevalência da doença até a sétima década. Observa-se também um aumento da prevalência dessa enfermidade em parentes de primeiro grau de portadores de AR. Acomete ambos os sexos, mas há predomínio do feminino na proporção de 3:1.¹

Para alguns autores, embora tenham ocorrido avanços significativos no conhecimento da patogênese da AR, a sua etiologia permanece desconhecida. Seus fatores predisponentes podem ser divididos em genéticos e ambientais.²

As evidências para predisposição genética são baseadas em estudos em gêmeos, onde se verificou que a concordância desta

enfermidade em gêmeos monozigóticos foi de 12% a 15%, enquanto nos dizigóticos foi de 4% (um risco três a quatro vezes maior para os gêmeos monozigóticos).²

Um outro aspecto que tem despertado interesse consiste na influência dos hormônios sexuais femininos. Um dos fatos que sugere esta influência é a maior incidência de AR em mulheres antes da menopausa. Os papéis da gravidez e da amamentação também têm sido estudados.²

Em outros estudos a demonstração de que leucócitos e endotélio têm papel ativo de patogenia da inflamação sugere que as moléculas de adesão do endotélio e/ou dos leucócitos representam alvos excelentes para obtenção de novos agentes terapêuticos. No animal, anticorpos contra moléculas de adesão previnem a artrite experimental induzida. De algum modo, alguns dos agentes terapêuticos empregados atuam também, inibindo a ativação de mecanismos celulares necessários para adesão.³

FISIOPATOLOGIA

A lesão básica da AR que indica todos os eventos destrutivos articulares é a inflamação das membranas sinoviais conhecida como sinovite. O elemento fundamental é a proliferação inflamatória das membranas sinoviais, que acaba determinando, por contigüidade, a erosão da cartilagem articular e do osso subcondral. O tecido inflamatório sinovial em proliferação é chamado de “pannus”.⁴

Pode-se visualizar o “pannus” como uma espécie de manto que recobre as estruturas intra-articulares e que, por estar cronicamente inflamado, lesa por contigüidade os tecidos vizinhos, no caso, a cartilagem articular e o tecido ósseo subjacente. A destruição final da cartilagem, dos ossos, dos ligamentos e dos tendões, resulta provavelmente da produção local de diversas enzimas proteolíticas, como é o caso da colagenase, produzida na interface do “Pannus” com cartilagem.⁴

A patogenia da AR, caracteriza-se fundamentalmente por proliferação da membrana sinovial e erosão subsequente da cartilagem articular e do osso subcondral. Embora se desconheça o evento desencadeador preciso, parece envolver alguma estimulação antigênica específica de linfócitos T suscetíveis que transportam as moléculas de CHP apropriadas. Isto resulta na proliferação das células T e B, estimulação da proliferação de vasos sanguíneos na membrana sinovial, acúmulos de células inflamatórias, incluindo leucócitos polimorfonucleares, proliferação de células sinoviais e desenvolvimento de um “pannus” invasivo de rápido crescimento.

Este último cresce de maneira quase semelhante a um tumor benigno, invade a cartilagem ativa os condrócitos e libera enzimas digestivas que degradam a cartilagem e o osso, resultando, por fim, em erosões destrutivas associadas a processos inflamatórios dos tendões.⁵

SUMMARY

The authors describe the main points of Rheumatoid Arthritis Disease and analyze a good response on leflunomide therapy in ten refractory patients to others conventional drugs.

Na fase inicial da AR as manifestações podem ser graves , porém inespecíficas. Esses sintomas constitucionais inespecíficos precisam ser observados durante certo período, antes que se instale a sinovite e o diagnóstico se torne evidente.⁶

A sinovite, ao microscópio, pode ser caracterizada por uma fase de exsudação, uma infiltração celular e finalmente, pela formação de um tecido de granulação. Na fase de exsudação, a congestão e o edema são mais acentuados na superfície interna da membrana sinovial , particularmente , próximo às bordas da cartilagem articular. Sua contra partida é a formação de derrame sinovial espaço articular¹

Na fase de infiltração, a célula predominante é o linfócito com predominância de auxiliares/indutores (células CD4).¹

A fase crônica é caracterizada por uma membrana sinovial hiperplasiada e hipertrofiada que forma um tecido de granulação que recobre a cartilagem e o osso subcondral “pannus”. O “pannus” é um tecido invasivo composto por células que produzem grandes quantidades de enzimas destrutivas que progressivamente substitui a cartilagem hialina. O novo tecido apresenta uma rica formação vascular a angiogênese que é fundamental para o desenvolvimento e a manutenção da fase crônica. O tecido conjuntivo recém formado tem capacidade de maturação pluripotencial e pode apresentar metaplasia em tecido sinovial, cartilaginoso hialiano, fibroso ou ósseo . O resultado final é a anquilose fibrosa ou óssea.¹

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

As manifestações gerais da AR, são astenia, perda de peso, febre, que podem ocorrer no curso da doença ou antes das manifestações articulares. Pacientes com AR com manifestações extra-articulares têm sobrevida reduzida se comparado a pacientes sem envolvimento sistêmico.⁶

Muito raramente a AR, apresenta-se numa forma sistêmica (doença de STILL no adulto). A maioria dos pacientes têm febre habitualmente acima de 38,5º C, e se desenvolvendo num padrão cotidiano de 1 a 2 picos diários. Acompanhando os picos febris, geralmente ocorre um eritema róseo e de natureza evanescente. Trata-se de forma freqüente na apresentação de cerca de 10 a 20% dos casos de artrite reumatóide juvenil.¹

As articulações mais freqüentemente envolvidas são : punhos, metacarpofalangeanas (MCFs), ombros e joelhos. Com a evolução da doença outras articulações costumam ser afetadas, tornozelos, coxofemorais cotovelos, IFPs e IFDs dos pés, coluna cervical, esternoclaviculares , cricoartitenóides, e as sinoviais entre os ossículos dos ouvidos.

Caracteristicamente a dor é pior pela manhã e a noite, e via de regra, o paciente queixa-se de rigidez articular ao levantar-se pela manhã e após períodos de imobilização prolongada. A tumefação das IFPs ocorre

de forma simétrica. As articulações IFDs costumam ser poupadas.⁷

A frouxidão dos tecidos moles nas articulações MCFs, dá origem a um desvio unlar dos dedos. A hiperextensão das interfalangianas proximais, em combinação com a flexão das IFDs originam a deformidade tipo “pescoço de cisne” enquanto a hiperflexão das IFPs, pode resultar na deformidade em “abotoadura” ou “boutonnière”.

As deformidades das articulações dos punhos em concomitância com a das articulações MCFs, determinam um aspecto peculiar conhecido como punhos em dorso de camelo.

Os joelhos também são articulações do tipo diartrose, freqüentemente comprometidas nos pacientes com AR, sendo comum os derrames articulares e a proliferação tecidual.

Em determinados pacientes, a membrana sinovial do joelho configura-se em uma espécie de bolsa e invade os tecidos musculares da panturrilha, dissecando suas fâscias. É o cisto de Baker, que clinicamente quando rompido, pode simular um processo de trombose venosa profunda.

O envolvimento das pequenas articulações dos pés também é característico da lesão articular da AR (especialmente das metatarsofalangeanas).

A subluxação dos metatarsos para dentro das regiões plantares, freqüentemente com inclinação para cima e deformidades em valgo dos artelhos, resulta em deambulação dolorosa e dificuldade com os calçados.⁵

Para alguns autores, a coluna cervical é um alvo importante da AR, sendo envolvido em até 70% dos pacientes. A subluxação atlanto-axial (C1 sobre C2), é comum nos casos mais severos, sendo encontrada radiologicamente em 30 % dos casos.⁶

Os cotovelos então também freqüentemente envolvidos na AR, sendo comum as contraturas em flexão.

O envolvimento da articulação crioaritenóide está comumente associado à rouquidão, disfagia e dor na região anterior do pescoço.

As temporomandibulares são comumente envolvidas na AR, tornando freqüente nos pacientes com esta condição, sintomas como a limitação dolorosa da abertura da boca.

O acometimento dos ombros nos pacientes com AR, quando existe, faz-se nas fases mais tardias da evolução da doença. Além dos sinais de dor e limitação de movimentos, podem ocorrer grandes cistos sinoviais.

MANIFESTAÇÕES EXTRA-ARTICULARES

No início da enfermidade são freqüentemente encontrados sintomas e sinais sistêmicos como astenia, hiporexia, ansiedade, mialgia,

emagrecimento leve, linfadenopatia e febre baixa e moderada.¹

Na pele pode ser encontrado, hipotrofias, eritema, fenômeno de Raynaud e alterações secundárias às vasculites. As unhas podem tornar-se quebradiças.

Os nódulos subcutâneos localizam-se habitualmente sobre superfícies extensoras articulares, áreas submetidas à pressão e mais raramente, podem ser encontradas em vísceras como pulmões, olhos e cordas vocais. São, possivelmente das manifestações extra-articulares as mais freqüentes ocorrendo em 20 – 30% dos pacientes.

Dentre as vasculites a artrite digital varia desde a formação de pequenos pontos hemorrágicos nos cantos das unhas “a ganfrena digital”. Pode haver ulceração cutânea, incluindo o aparecimento de pioderma gangrenoso.

A neuropatia periférica é secundária à vasculite dos vasa nervorum.

A arterite visceral pode acometer linfonodos, pâncreas, rins, coração, pulmões, intestinos, fígado, baço e testículos, além de ocorrer também como resultado das vasculites: pericardite, osteólises digitais e púrpura palpável. Os achados patológicos das vasculites variam desde uma vasculite leucocitoclástica a um panarterite de artérias de pequeno e médio calibres, com os mesmos achados clínicos da poliarterite nodosa. As manifestações pulmonares da AR, incluem : pleurite com ou sem derrame, nódulos pulmonares (síndrome de Caplan), com ou sem pneumoconiose, fibrose intersticial e pneumonite com ou sem vasculite.

No sistema nervoso pode ocorrer nódulos no sistema nervoso central, vasculites, mielopatia cervical, compressões nervosas periféricas e neuropatias por vasculite.

Os rins podem ser complicados por amiloidose secundária ou por uso de medicamentos (aspirina, D-penicilamina).

Os olhos são acometidos em cerca de 15-25% dos casos de AR, sendo a ceratoconjuntivite seca a manifestação mais comum. Ressalta-se ainda que os olhos podem ser sede de complicações por uso de medicamentos comumente adotados no tratamento da AR: Antimaláricos e sais de ouro que se depositam na retina e na córnea; a indometacina pode levar à formação de catarata e os corticóides podem provocar o aparecimento de catarata e glaucoma.

A esplenomegalia pode ocorrer associada ou não à síndrome de Felty. Do ponto de vista hematológico, aparece leucopenia (granulocitopenia) anemia e trombocitopenia.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

No hemograma pode ocorrer uma anemia moderada que é normocítica e hipocrômica ou normocrômica, encontrada nas formas mais ativas da doença, sendo o seu mecanismo o habitual das doenças crônicas. E possível

ainda leucocitose, eosinofilia e trombocitose (correlação positiva com atividade de doença e presença de manifestações clínicas extra-articulares).¹

O leucograma é normal ou ligeiramente aumentado, mas pode surgir leucopenia. O líquido articular mostra-se turvo, de viscosidade diminuída e com formação de coágulos de mucina. Há leucocitose neurotrófica de 10.000 à 50.000 mm³.⁸

A hemossedimentação está acelerada na fase ativa da doença, servindo como indicador inespecífico de atividade.

A proteína C reativa mostra-se elevada tanto na fase aguda da AR como na crônica.

O fator reumatóide (FR) é positivo no soro de 80% dos pacientes com AR, alguns meses após o início da doença. O FR é evidenciado laboratorialmente pela aglutinação de partículas látex-bentonite recobertas por IgG. Duas técnicas são empregadas na prática: látex e Waller-Rose. A prova de Waller-rose é mais específica costumando ser negativa nos casos de falso-positividade do látex, como nas hepatopatias, calazar, sarcoidose, sífilis e também na população saudável em geral. Os FR são auto-anticorpos de diferentes classes de IG (IgM-IgG-IgA), dirigidas contra determinados antígenos do fragmento FC das IgGs.

MANIFESTAÇÕES RADIOGRÁFICAS

A AR é uma doença poliarticular simétrica do esqueleto apendicular, poupando o esqueleto axial, exceto a coluna cervical. A radiografia simples mostra osteoporose, diminuição do espaço articular, erosões marginais progredindo para erosão do osso subcondral e formação de cisto sinovial.⁶

As técnicas de imagem incluem a radiografia convencional e técnicas especiais, como cintilografia óssea, TC e RNM.⁶

Aceita-se as seguintes alterações radiográficas:

1. Simetria;
2. Osteopenia;
3. Aumento de partes moles;
4. Redução do espaço articular;
5. Erosões ósseas;
6. Cistos ósseos ou geodos;
7. Deformidades e instabilidade articular.

Critérios para Diagnóstico da Artrite Reumatóide:

1. Rigidez matinal;
2. Artrite de três ou mais áreas articulares;
3. Artrite das articulações das mãos;
4. Artrite simétrica;
5. Nódulos reumatóide;

6. Fator reumatóide;
7. Alterações radiográficas

OBSERVAÇÕES

1. A rigidez articular matinal deverá ter duração mínima de 60 minutos;
2. Pelo menos três articulações diferentes devem ser acometidas simultaneamente com edema e efusão;
3. Pelo menos uma articulação edemaciada em MCFs ou IFPs;
4. Envolvimento bilateral simultâneo (sendo que o acometimento das IFDs, MCPs e MTFs é aceitável sem simetria absoluta);
5. Os nódulos subcutâneos devem ser observados sobre as proeminências ósseas ou superfícies extensoras ou em regiões justarticulares;
6. Demonstração do fator reumatóide por qualquer método que seja positivo em menos que 5% dos controles normais;
7. O RX mostra alterações típicas vistas em PA de mãos e punhos que incluem: osteopenia periarticular e erosões ósseas.

Na avaliação inicial, deve ser determinada a atividade da AR, a intensidade da progressão da artrite e os fatores que poderiam influenciar o prognóstico, tais como as manifestações viscerais e de outras enfermidades associadas.¹

46

Apesar de inexistir, até o momento, um tratamento específico para a cura, deve-se ressaltar que os recursos terapêuticos disponíveis possibilitam de um modo geral, um perfeito controle da doença.¹

Para alguns autores o início precoce do tratamento com drogas de ação lenta (DARMDS), é fundamental para induzir a remissão e frenar ou lentificar o processo de deformidade articular devido a atividade da doença.

Como geralmente o paciente apresenta-se na fase inflamatória aguda da doença, isto é, com inflamação e dor articular importantes e sintomas gerais (febre, astenia), deve-se iniciar também uma terapia anti-inflamatória convencional, para que haja o pronto alívio sintomático, enquanto as DARMDS ainda não fizeram efeito. Em geral utiliza-se AINEs, porém, os corticosteróides devem ser associados em casos de maior gravidade de sintomas, sempre procurando-se administrar doses baixas. Para tratarmos complicações inflamatórias graves da AR como pneumonite, cardite, vasculite, ou para conseguirmos uma resposta mais rápida, pode-se realizar a pulsoterapia com metilprednisolona (250mg-1 grEV/03 dias).

DROGAS DE AÇÃO LENTA

Essas drogas necessitam de certo período de latência para seu efeito e têm objetivo reduzir os surtos de exacerbação e prolongar os períodos de remissão. O Metotrexate (MTX), é considerado, hoje, como,

a droga âncora para associação das demais, como os antimaláricos, a sulfassalazina, os sais de ouro, o leflunomide e os agentes biológicos.

O leflunomide é um derivado isoexazólico, não relacionado estruturalmente com outras drogas imunomoduladoras. Ela é amplamente transformado em seu principal metabólico ativo, o A77 17 26 e, em animais, essa conversão ocorre na parede intestinal e no fígado pelo mecanismo de primeira passagem. Sua meia vida é de aproximadamente duas semanas. A droga tem farmacocinética linear de acordo com a dose administrada e não sofre interferência de alimentos.⁹

O metabólito ativo tem ação peculiar, inibindo a diidroorotato desidrogenase (DHODH), enzima essencial para a síntese “de novo” do nucleotídeo piridina. A inibição da DHODH, resulta na parada da fase G1/S da mitose celular dos linfócitos T, com a consequente inibição da expansão clonal dessas células e alteração primordial da patogênese da AR. Como as vias de salvamento da primidina permanecem intactas, pode-se prever que o risco de toxicidade para outros tipos de células está reduzido.⁹

Alguns autores afirmam que outro mecanismo de ação é aquele que atua por meio de interrupção dos eventos da fosforilação da tirosina pela inibição da atividade da tirosinoquinase.¹⁰ O seu uso é indicado na AR, que não responde aos esquemas convencionais.¹ Seus principais efeitos colaterais são: rash, alopecia reversível, diarreia e aumento das transaminases. E absolutamente contra-indicado na gravidez ou em mulheres com alto potencial de engravidar.¹

Relata-se que estudos clínicos controlados e a longo prazo, comparados com placebos e substâncias ativas, como sulfassalazina ou MTX, mostraram que havia superioridade estatística do leflunomide sobre o placebo e resultado comparável quando em cotejo com as substâncias ativas. O leflunomide apresentou resultado estatístico superior, quando a avaliação da qualidade de vida, com testes e questionários apropriados, e a observação das erosões do ponto de vista radiológico mostrou menor progressividade.

Observação preliminar pessoal da terapia por 11 meses em 10 pacientes com AR mostrou a possibilidade de se obter o controle, ou a modificação do quadro inflamatório, na maioria dos casos, sem o auxílio de corticosteróides ou anti-inflamatórios não esteroidais.

COMENTÁRIOS

A AR, apesar de ser uma doença relativamente comum, já que acomete cerca de 1% da população em geral, continua sem etiologia definida, e portanto sem tratamento específico ou que promova cura.

Atualmente existem diversos medicamentos que, apesar de não promoverem cura, aliviam sinais e sintomas gerais e promovem uma

qualidade de vida melhor, impedindo o aparecimento de seqüelas temidas na AR, como deformidades e a incapacidade funcional.

É de extrema importância que o reumatologista tenha sempre em mente que é fundamental manter um bom relacionamento com o seu paciente para que o mesmo consiga entender e aceitar a gravidade e cronicidade da doença. Nada deve ser deixado de ser relatado ao paciente.

Assim ele entenderá que apesar de não haver expectativa de cura, o medicamento mesmo que devendo ser usado por tempo prolongado ou indeterminado, aliviará seus sintomas, melhorando sua qualidade de vida e promovendo o seu bem estar físico e mental, capacitando-o a executar atividades cotidianas, as quais há tempo havia interrompido.

CONCLUSÃO

O tratamento medicamentoso da AR, é ainda alvo de discussões. Atualmente existem diversos medicamentos disponíveis como: metotrexate, sulfassalazina, cloroquina, corticosteróides, AINEs entre outros.

O esquema terapêutico é instituído de acordo com a avaliação médica de cada paciente. Ocorrendo reavaliação conforme a resposta do paciente à terapia.

A princípio são utilizados AINEs, para alívio dos sintomas gerais, corticóides em doses mínimas e drogas imunossupressoras (DARMDs).

Os AINEs e corticosteróides são prescritos inicialmente porque as drogas de ação lenta levam certo tempo para que o efeito desejado seja obtido.

Alguns pacientes são refratários mesmo à esquemas tríplexes ou na associação de quatro ou cinco drogas.

O leflunomide é uma droga que pode ser utilizada nestes casos. Seus efeitos são altamente benéficos ao paciente, proporcionando inclusive a possibilidade de monoterapia.

IMUNIDADE E ENVELHECIMENTO

Selma de Souza-Leão¹ & Marcia da Silveira Charneca Vaz²

INTRODUÇÃO

O estudo da imunosenescência engloba tanto o detalhamento da participação de cada componente do sistema imune no processo de envelhecimento como a ação da senescência na funcionalidade deste sistema e suas conseqüências nas interações com outros elementos do organismo.

Ao examinarmos estas questões em diferentes periódicos especializados nos deparamos com discrepâncias nos valores quantitativos e qualitativos das populações celulares e dos componentes humorais de organismos senescentes. Algumas delas estão exemplificadas na tabela 1

RESULTADOS OBTIDOS	TECIDOS E TIPOS CELULARES	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS
Proporção linfócitos T CD4+ / T CD8+ aumenta com a idade	Linfócitos de sangue periférico humano	UTSUYAMA, M. et al. Mech. Ageing Dev. 63:57, 1992
Proporção linfócitos T CD4+ / T CD8+ diminui com a idade	Linfócitos de sangue periférico humano	CEUPPENS, J.L. & GOODWIN, J.S., Immunol. 128:2429, 1982
Citocina IL-4 aumenta com a idade	Baço de camundongo	ERNST, D.N. et al., J. Immunol. 145:1295, 1990
Citocina IL-4 diminui com a idade	Linfócitos de sangue periférico humano	al-Rayes, H. et al. J. Allergy Clin. Immunol. 90:630, 1992
Produção interferon gama (IFN-γ) aumenta com a idade	Linfócitos de sangue periférico humano. RNA mensageiro e proteínas	Chopra, r.k. et al. Clin. Immunol. Immunopathol. 53:297, 1989
Produção interferon gama (IFN-γ) diminui com a idade	Linfócitos de sangue periférico humano. RNA mensageiro	Gauchat, J.F. et al. Aging Immunol. Infect. Dis. 1:191, 1988
Atividade de células matadoras (NK) diminui com a idade	Tecidos linfóides de camundongos	Albright, j.w. & Albright, j.f. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 80:6371, 1983
Atividade de células matadoras (NK) não varia com a idade	Linfócitos de sangue periférico humano	Murasko, d.m. Am. J. Med. 81:612, 1986
Modificação dos isotipos de imunoglobulinas	Soro humano	Lyngbye, j. & Kroll, j. Clin. Chem. 17:495, 1971
Produção de imunoglobulinas aumenta de 2 a 6 vezes	Soro de camundongos	Daynes, r.a. et al. J. Immunol. 150:5219, 1993
Produção inalterada de imunoglobulinas	Soro de camundongos	Albright, j.w. et al. J. Immunol. 144:3970, 1990

1. Médica, doutora em Ciências, pesquisadora titular da FIOCRUZ, coordenadora do Curso de Especialização em Envelhecimento e Saúde do Idoso ENSP-FIOCRUZ.

2. Médica, doutora em Ciências, professora adjunta de Anestesiologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

SUMÁRIO

Há uma nítida escassez de informações sobre o tema imunosenescência nos periódicos brasileiros, talvez devido ao fato de o campo da Biogerontologia ser uma aquisição relativamente recente entre nós. A lacuna é ainda maior quando a estes estudos se associam questões epidemiológicas. Nesta revisão apresentamos as bases experimentais que permeiam estas discussões, resumindo as principais alterações encontradas no repertório celular do sistema imune. Assim como levantamos dados que sugerem a importância do sistema imune como marcador do envelhecimento fisiológico.

TABELA 1. *Relação de dados sobre sistema imune e senescência publicados em importantes periódicos especializados.*

SUMMARY

There is a clear shortage of information on the theme immunosenescence in the Brazilian newspapers, perhaps due to the fact of the field of Biogerontology being a relatively recent among us. The gap is still larger when epidemic matters are associated to these studies. In this review we presented the experimental basis that permeate these discussions, summarizing the main alterations found in the cellular repertoire of the seniors' immune system. We also raised data that suggest the importance of the immune system as a marker of physiologic aging.

Muito desta divergência procede do fato de as observações serem feitas em culturas de composições variadas, diferentes espécies animais, ou ainda realizadas a partir de diversos órgãos obtidos de uma única espécie animal. Portanto, experimentos realizados em diferentes sistemas organizacionais que guardam suas particularidades. Fator frequentemente negligenciado nas estimativas clínicas é a intercomunicação do sistema imune com os sistemas nervoso central e endócrino. Outros parâmetros não devem igualmente ser postos de lado quando se avalia o sistema imune de indivíduos idosos. A diversidade genética da população humana, as desigualdades fisiológicas que encerram as várias faixas etárias, as diferentes histórias de exposição a patógenos e outros antígenos, o estado de nutrição do organismo, os hábitos alimentares, o sedentarismo, a prática de exercícios físicos de diversificados graus de intensidade e frequência são alguns exemplos desta variedade.

CÉLULAS ACESSÓRIAS OU APRESENTADORAS DE ANTÍGENOS

Todo organismo, independente dos anos vividos, reage às infecções parasitárias intracelulares, bacterianas e virais através da ativação e mobilização dos linfócitos T. Isto é, após a imunidade inata não ter sido suficientemente eficaz em eliminar o patógeno logo após sua entrada no organismo.

A imunidade adaptativa tem nas células acessórias ou apresentadoras de antígenos (*APCs*) sua mola propulsora, considerando que cabe a elas o processamento e a apresentação dos antígenos produzidos a partir da degradação intracelular de microrganismos e de proteínas de origem endógena. As células dendríticas, macrofágicas e as células B são as representantes das *APCs* nos órgãos linfóides periféricos, sendo estas duas últimas responsáveis pela ativação das subpopulações de linfócitos T CD4⁺ (T auxiliares ou *helper*) enquanto as dendríticas mostram-se mais eficientes em ativar linfócitos T CD8⁺ também chamados de linfócitos T citotóxicos (Janeway et alli, 1999).

Uma das modificações decorrentes da senescência é a reduzida capacidade das *APCs* de processar antígenos. Esta deficiência está em parte ligada à diminuição da degradação intracelular de proteínas. Isto se dá provavelmente em consequência da redução de algumas hidrolases ácidas localizadas no compartimento lisossomal, sítio onde proteínas de origem exógenas são clivadas (Dice, 1993). Esta disfunção leva à redução da quantidade de peptídeos antigênicos disponíveis para a associação com as moléculas do complexo principal de histocompatibilidade e o posterior transporte até a superfície das *APCs*. Na ativação dos linfócitos T CD4⁺, as *APCs* precisam conter em sua membrana plasmática quantidades suficientes de moléculas de classe II ocupadas por peptídeos

antigênicos. Cerca de 200 a 300 destes complexos, para cada APC, são necessários para haver ativação efetiva (Harding & Unanue, 1990).

Há resultados discrepantes quando se analisa a capacidade das APCs de apresentar antígenos. Determinadas pesquisas demonstram diminuição desta aptidão (Rich, 1993) enquanto outras somente a encontram reduzida quando em situações de sobrecarga de antígenos (Wick & Grubeck-Loebenstein, 1997). Outras alterações podem estar ocorrendo devido ao reduzido número de células de Langerhans, células dendríticas imaturas da pele (Sterger et alli, 1996). A senescência levaria portanto à disfunção das APCs por diferentes mecanismos quer sejam eles relativos ao processamento quer estejam ligados à apresentação de antígenos, todos igualmente intervenientes na ativação linfocitária.

IMUNIDADE MEDIADA POR LINFÓCITOS T

A senescência modifica a resposta imune adaptativa na medida em que o espectro e a intensidade de ações das células T e B estão afetados, sendo a população de linfócitos T a mais atingida. Diferentes trabalhos têm demonstrado que a proliferação de células T tende a declinar com a idade do organismo, tanto nos experimentos *in vitro* como nos *in vivo*. Este decaimento tem repercussões na geração de células T efetoras. As células T efetoras estão divididas em T CD8+ e T CD4+, sendo esta última subdividida nas subpopulações Th1 e Th2, em função da maneira como elas interagem com os antígenos. As células T CD4+ de memória somente irão apresentar as características de Th1 e Th2 efetoras, após a reexposição ao antígeno. De um modo geral, os antígenos provenientes de patógenos que se acumulam em vesículas no interior dos macrófagos tendem a incitar a diferenciação em Th1. Antígenos oriundos de microrganismos e/ou toxinas extracelulares estimularão a diferenciação em Th2 (Janeway, 1999).

Os linfócitos T CD8+ estão, sem dúvida, dentre as populações de células T mais estudadas atualmente em Biogerontologia devido as surpreendentes alterações observadas em camundongos e humanos idosos. Os linfócitos T CD8+ se tornam ao longo dos anos vividos uma população extremamente monótona quanto a expressão de seus receptores de superfície TCR. Estes receptores são indispensáveis para a ativação linfocitária pois se ligam aos complexos formados entre peptídeos antigênicos e moléculas classe I do sistema principal de histocompatibilidade murino (MHC) expostos na superfície das APCs.

Em camundongos idosos, os TCRs apresentam as mesmas seqüências de aminoácidos indicando que estes linfócitos T CD8+ de memória derivam de um único clone. Estes clones chegam a constituir cerca de 70% do repertório de células T CD8+, sendo porém relativamente anérgicos também em humanos (Ku et alli, 1997). Uma explicação que vem sendo aventada correlaciona as sucessivas exposições aos mesmos antígenos virais e a auto-antígenos ao longo da vida do

indivíduo como fator para o direcionamento e seleção de determinados clones em detrimento de outros (Batliwalla et alii, 1996). Sabe-se que certos antígenos podem permanecer retidos por longos períodos como imunocomplexos ligados às células dendríticas nos folículos linfóides.

Similarmente ao que sobrevém as células T CD8+ senescentes, há no compartimento T CD4+ o redirecionamento no sentido da ampliação da proporção das células de memória previamente selecionadas e comprometidas com determinados antígenos. Além da relativa redução numérica, as células T CD4+ *naives* não apresentam a mesma capacidade de resposta ao antígeno quando comparadas às células jovens (Linton et alii, 1977). A possibilidade de ativação linfocitária para novos antígenos fica reduzida em até duas vezes nos organismos senescentes levando a diminuição da produção de certas citocinas como a IL-2, fator de crescimento sintetizado pelas células T ativadas (Minami et alii, 1993). A carência de IL-2 terá efeito em vários setores celulares se lembrarmos que ela estimula o crescimento de células B, T e NK.

Embora haja aumento da população de linfócitos T de memória pouco se sabe sobre suas propriedades, origem, capacidade funcional e efeitos no organismo e na saúde do idoso. Algumas citocinas secretadas preferencialmente pelos linfócitos T de memória como as IL-4 e IL-10 mostram-se preservadas e até aumentadas nos camundongos, enquanto a IL-4 e a IFN-g também secretadas por estes linfócitos estão diminuídas em seres humanos idosos (Miller, 1996).

A ativação das células T CD8+ não comprometidas anteriormente com antígenos necessita de mais estímulos do que aqueles dispensados para as células T CD4+ *naives*. A restrição quanto ao tipo de APC (células dendríticas) acrescida da necessidade da presença simultânea de células T CD4+ quando da interação com outro tipo celular diferentemente das dendríticas faz da transformação das células T CD8+ *naives* em efetoras um processo altamente regulado e de menor probabilidade de acontecimento nos organismos senescentes (Janeway et alii, 1999).

Uma vez desencadeado o processo de ativação das células T, e ultrapassadas as fases iniciais, esse processo continua pelo citoplasma adentro através de uma seqüência de sinais (transdução de sinais) até a chegada da informação ao núcleo quando se dá o início da divisão celular. Está descrito que certas vias de transdução de sinais estão diminuídas na senescência como a mobilização de cálcio e a fosforilação de proteínas dependente de tirosina-quinase e de serina-treonina-quinase (Utsuyama et alii, 1993).

A análise dos linfócitos do sangue periférico, de humanos idosos, mostra que há diminuição do número absoluto de células T CD4+, T CD8+ e de linfócitos B. O decaimento da imunidade mediada por células T está associado à alterações significativas nos perfis das subpopulações de células T e na secreção de citocinas tanto em seres humanos como nos diferentes modelos animais utilizados para o estudo de senescência.

A partir do início do processo de involução tímica começa a ocorrer modificações nas populações de células T esplênicas com elevação gradual da taxa CD4+/CD8+ devido a diminuição relativamente mais acentuada do número de células T CD8+ contribuindo para a redução do número global de células (Utsuyama et alii, 1991. Utsuyama & Hirokawa, 1987).

RESPOSTA IMUNE HUMORAL

A resposta imune humoral vem sendo investigada desde os primórdios da Imunologia com Edward Jenner em 1796. Sua associação ao envelhecimento data dos anos 30, quando a ela se atribuiu fator determinante no processo de senescência (Baumgartner, 1934). Hoje, os estudos revelam que a resposta imune humoral está mais correlacionada à autoimunidade que aos mecanismos de hiporeatividade.

A ativação das células B e sua diferenciação em células secretoras de anticorpos é disparada pelo antígeno e requer a ajuda das células T CD4+. Muitos trabalhos demonstram queda na capacidade dos linfócitos B de produzirem anticorpos em resposta à estimulação tanto para antígenos já conhecidos pelo organismo como para os novos. Ainda não está claro porém se estas modificações refletem disfunções intrínsecas das células B ou simplesmente são conseqüentes da diminuição de capacidade das células T em promover a ativação e a proliferação de B (LeMaoult et alii, 1977).

A produção de anticorpos da classe IgM decorre da ativação das células B pelos linfócitos Th2 comprometidos com o mesmo antígeno que B. Estes linfócitos Th2 ao interagirem, numa segunda ocasião, com estas células B, agora denominadas efectoras, promovem a produção dos anticorpos IgA, IgE, IgG1. Os linfócitos T CD4+ do tipo Th1 estimulam as propriedades microbidas dos macrófagos e induzem as células B a produzirem anticorpos do tipo IgG, que são anticorpos extremamente eficientes em tornar os patógenos extracelulares suscetíveis à fagocitose. Está comprovado que os linfócitos T CD4+ de idosos apresentam alterações na expressão de moléculas ligantes CD40L em sua superfície, um fator primordial para a ativação de linfócitos B (Miller, 1996).

Por outro lado, o envelhecimento aumenta a concentração de auto-anticorpos séricos sem aparente significado patológico. Embora as respostas autoimunes possam normalmente ocorrer de maneira transitória, seu prolongamento no entanto é a causa de injúria tissular inflamatória crônica. O mecanismo pelo qual a autoimunidade é iniciada permanece desconhecido, porém alguns fatores ambientais e genéticos parecem estar envolvidos (Miller, 1996). Atualmente correlaciona-se o processo de aterosclerose à elevação dos níveis de determinados auto-anticorpos e de “proteínas de choque térmico” também chamadas “proteínas de estresse” (Schett-G et alii, 1995).

Foi verificado que a senescência ativa a expressão de determinadas famílias de genes codificadores de imunoglobulinas que não são identificados no organismo jovem. O seqüenciamento do cDNA que deu origem a estes anticorpos sugere que a senescência promove modificações no comprimento do fragmento gênico que codifica o segmento D. O fragmento mais curto é incorporado ao RNA mensageiro, fazendo provavelmente que certas fitas de DNA não sejam transcritas enquanto outras produzem seqüências duplicadas gerando anticorpos encontrados somente no indivíduo idoso e acarretando a expansão de determinados clones de células B (Miller, 1996).

MARCADORES BIOLÓGICOS DE SENESCÊNCIA

A senescência leva ao enfraquecimento do organismo, reduzindo o desempenho de vários sistemas fisiológicos e incrementando a susceptibilidade a doenças. A utilização de um ou mais indicadores de saúde, que possam prever a expectativa de vida e a vulnerabilidade a várias doenças, é de extremo significado na prevenção e promoção da saúde numa população geneticamente heterogênea como a dos seres humanos, onde cada indivíduo é único e suas características fisiológicas e respostas podem ser reguladas por fatores ambientais, especialmente no final da vida.

A busca de indicadores da idade fisiológica é um dos atuais desafios. Algumas áreas do conhecimento como a Bacteriologia, a Imunologia, a Genética, a Bioquímica, a Físico-química e a Epidemiologia podem contribuir para este fim, disponibilizando metodologias que permitam correlacionar mensurações biológicas com as modificações naturais decorrentes do envelhecimento.

O Instituto Nacional sobre o Envelhecimento, fundado em 1974 nos Estados Unidos da América do Norte, vem patrocinando pesquisas no intuito de configurar um painel dos principais marcadores espécie-específicos de senescência. Vários biomarcadores já investigados estão listados a seguir na Tabela 2.

54

TABELA 2. Relação de candidatos a biomarcadores de senescência em várias espécies animais

	MARCADORES	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS
CÉLULAS EM CULTURA	β-galactosidase	Dinri, G.P. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92:9363-7.1995
	Comprimento do telômero	Alkop, R.C. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10114-8.1992
	Tamanho do estroma de células da medula óssea	Jiang, D. et al. Exp. Hematol. 20:1216-22.1992
INSETOS	Conteúdo de carboxiterminal em proteínas	Sohal, R.S. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 90:7255-9.1993
	Liberção de H2O2 pelas mitocôndrias	Sohal, R.S. Mech Ageing Dev 60: 189-98.1991
RATOS E CAMUNDONGOS	Receptores de dopamina	Roth, G.S.; Joseph, J.A. Life Sci. 55:2031-5. 1994
	Resposta dos linfócitos ao Ca ⁺⁺ ionóforo	Franklin, R.A. et al. Cell Immunol. 130:416-28.1990
	Espessura do tendão da cauda	Higgins, K.A. et al. Exp. Gerontol. 26:1467-77.1991
MACACOS	Dano no DNA mitocondrial	Lee, C.M. J. Gerontol. 48:B201-5. 1993
	Presbiopia	Bitro, L.Z. et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 23:23-31.1982
	Nível de citocina IL-6	Lane, M.A. et al. J. Nutr. 125:1600-10. 1995
HOMEM	Glicação de produtos metabólicos finais	Schleicher, E.D. et al. J. Clin. Invest. 99:457-68. 1997
	Dano no DNA mitocondrial	Melby, S. et al. Nucleic Acids Res. 23: 4122-6.1995
	β-galactosidase em biópsia de pele	Dinri, G.P. et al. Proc Natl Acad Sci. USA 92:9363-7.1995
	Glitatio peroxidase no sistema ocular	W eale, R. Exp Eye Res 60:49-55.1995
	Presbiopia	Tam m , S. Mech Ageing Dev 62:209-21.1992
	Taxa de DNA linear	Hartnell, J.M. et al. J. Gerontol. 44:B125-30.1989

Muitos grupos de pesquisa vêm testando a idéia de utilizar o estado de higidez do sistema imune como indicador de saúde e como fornecedor do prognóstico de sobrevida e de susceptibilidade a determinadas doenças em pessoas idosas (Ferguson et alii, 1995. Wayne et alii, 1990. Wekler & Schwab, 1992). Os primeiros trabalhos em populações humanas idosas evidenciaram a correlação existente entre baixa da imunidade e elevação da taxa de mortalidade (Roberts-Thomson et alii, 1974. Cohn et alii, 1983). Por não estabelecerem critérios bem definidos de inclusão e exclusão negligenciando a existência prévia de doenças, este tipo de estudo ficou abandonado por longo tempo.

A avaliação *in vivo* da imunidade adaptativa nos seres humanos é geralmente feita através de testes cutâneos com injeção intradérmica de diferentes antígenos. Investigações utilizando testes de hipersensibilidade tardia têm sido empregados, em diferentes populações humanas com várias faixas etárias, como parâmetro da imunidade mediada por células T CD4+ do tipo Th1. A análise do sistema imune através de testes cutâneos de hipersensibilidade tardia com quatro diferentes antígenos num grupo de idosos saudáveis mostrou um contingente de 74 indivíduos anérgicos paralelamente a outro de 155 reatores. Neste trabalho aqueles que não reagiram aos testes apresentaram maior risco de desenvolver pneumonia e câncer (Wayne et alii, 1990).

Experimentos realizados *in vitro* mostraram que o sistema imune de idosos suecos saudáveis, com idades entre 86 e 92 anos, apresentam redução da capacidade proliferativa de células T ao mitógeno concanavalina A, baixas quantidades de linfócitos T CD4+ e B, e elevada proporção de linfócitos T CD8+. Os indivíduos que mostravam este perfil tinham maior possibilidade de morrer (60% de taxa de mortalidade) nos dois anos seguintes aos estudos realizados se comparados com idosos da mesma faixa etária. No outro grupo de idosos cujo sistema imune estava preservado a taxa de mortalidade era de 20%. Nestes a capacidade proliferativa das células T à mitógenos estava mantida, assim como a baixa relação entre células T CD4+ e T CD8+ enquanto a quantidade de células B estava preservada (Ferguson et alii, 1995).

Todos os estudos reunidos apontam para a possibilidade da utilização do sistema imune como indicador do estar saudável para o idoso, fornecendo estimativas da “idade biológica”, dos fatores de riscos para determinadas doenças e da taxa de sobrevida dos indivíduos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A senescência requer de cada ser humano uma grande capacidade de aceitação de outros limites e expectativas requer criatividade. Podemos dizer que isto se dá em vários níveis e ocorre no sentido do restabelecimento da homeóstase. Frente à senescência, o indivíduo pode reequilibrar-se reduzindo o ambiente físico e social que o envolve. Internamente, porém, isto se dá de maneira imperativa com a simplificação

do repertório imune celular no sentido da amplificação de linfócitos T CD8+ e T CD4+ de memória em detrimento das células T CD8+ e T CD4+ virgens. A idéia de que as modificações do sistema imune pode espelhar as alterações mais finas e precoces decorrentes da senescência é atraente considerando sua integração com o sistema nervoso central e o endócrino. Seu emprego como marcador de senescência parece ser uma opção adequada tendo em conta que o sistema imune está intimamente ligado ao estar saudável e sua disfunção poderá ser correlacionada com estados de morbidade.

A estratégia do organismo senescente em restringir a interface de reação do sistema imune com o exterior ampliando seu potencial de reconhecimento para o “*déjà vu*” é extremamente intrigante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BATLIWALLA, F; MONTEIRO, J.; SERRANO, D.; GREGERSEN, P.K. Oligoclonality of CD8+ T cells in health and disease: aging, infection, or immune regulation? *Human Immunol* 48: 68-76. 1996.
2. BAUMGARTNER, L. Age and antibody production. Qualitative changes in antisera associated with age. *J. Immunol* 27:407-416. 1934.
3. COHN, J.R.; HOHL, C.A.; BUCKLEY, C.E. The relationship between cutaneous cellular immune responsiveness and mortality in a nursing home population. *J. Am. Geriatr. Soc.* 31:808-9. 1983.
4. DICE, J.F. Cellular and Molecular Mechanisms of aging. *Physiol. Reviews.* 73: 149-159. 1993.
5. FERGUSON, F.G.; WIKBY, A; MAXSON, P.; OLSSON, J.; JOHANSSON, B. Immune Parameters in a longitudinal study of a very old population of swedish people: a comparison between survivors and nonsurvivors. *J. of Gerontology: Biological Sciences* 50A (6): B378-B382. 1995.
6. HARDING, C.V.; Unanue, E.R. Quantitation of antigen-presenting cell MHC class II/peptide complexes necessary for T-cell stimulation. *Nature (London)* 346:574-576. 1990.
7. JANEWAY, C.A.; Travers, P.; Walport, M.; Capra, J.D. *Immunobiology. The Immune System in Health and Disease.* Elsevier Science Ltd and Garland Publishing. Fourth Edition. 1999.
8. KU, C.C.; KOTZIN, B.; KAPPLER, J.; MARRACK, P. CD8+ T-cell clones in old mice. *Immunol. Reviews.* 160: 139-144. 1997.
9. LEMAULT, J.; SZABO, P.; WEKSLER, M.E. Effect of age on humoral immunity, selection of the B-cell repertoire and B-cell development. *Immunological Reviews* 160: 115-126. 1977.

10. LINTON, P-J.; HAYNES, L.; TSUI, L.; ZHANG, X.; SWAIN, S. From naive to effector-alteration with age. *Immunological Reviews* 160: 9-18. 1997.
11. MILLER, R.A. The aging immune system: primer and prospectus. *Science* 273: 70-74.1996.
12. MINAMI, Y.; KONO, T.; MIYAZAKI, T.; TANIGUCHI, T. The IL-2 receptor complex: its structure, function, and target genes. *Annu. Rev. Immunol.* 11:245-267. 1993.
13. RICH, E.A. Accessory function and properties of monocytes from healthy elderly humans for T lymphocytes responses to mitogen and antigen. *Gerontology* 39: 93-108. 1993.
14. ROBERTS-THOMSON, I.C.; WHITTINGHAM, S.; YOUNGCHAIYUD, U.; MACKAY, I.R. Ageing, immune response and mortality. *Lancet* 2:368-70. 1974.
15. SCHETT-G; XU-Q; AMBERGER-A; VAN-DER-ZEE-R; RECHEIS-H; WILLEIT-J; WICK-G. Autoantibodies against heat shock protein 60 mediate endothelial cytotoxicity. *J Clin Invest.* 96: 2569-77. 1995.
16. STERGER, M.M.; MACZEK, C.; GRUBECK-LOEBENSTEIN, B. Morphologically and functionally intact dendritic cells can be derived from the peripheral blood of aged individuals. *Clin. Exp. Immunology* 105:544-551. 1996.
17. UTSUYAMA M. & HIROKAWA, K. Age-related changes of splenic T cells in mice. A flow cytometric analysis. *Mech Ageing Dev.* 40: 89-102. 1987.
18. UTSUYAMA, M.; KASAI, M.; KURASHIMA, C.;HIROKAWA, K. Age influence on the thymic capacity to promote differentiation of T cells: induction of different composition of T cell subsets by aging thymus. *Mech Ageing Dev.* 58:267-277. 1991.
19. UTSUYAMA, M.; VARGA, Z.; FUKAMI, K.; HOMMA, Y.; TAKENAWA, T.; HIROKAMA, K. Influence of age on the signal transduction of T cells in mice. *Int. Immunol.* 5:1177-1182. 1993.
20. WAYNE, S.J.; RHYNE, R.L.; GARRY, P.J.; GOODWIN, J.S. Cell-mediated immunity as a predictor of morbidity and mortality in subjects over 60. *J. Gerontol. Med. Sci.* 45: M45-M48.1990.
21. WEKLER, M.E.; SCHWAB, R. The immunogenetics of immune senescence. *Exp. Clin. Immunogenet* 9:182-187.1992.
22. WICK, G. & GRUBECK-LOEBENSTEIN, B. Primary and secondary alterations of immune reactivity in the elderly: impact of dietary factors and disease. *Immunol. Reviews* 160: 171-184. 1997.

DIABETES MELLITUS TIPO 2 EM CRIANÇAS: COMO DIAGNOSTICAR E TRATAR?

Belize M. Barreto; Maria L. E. Pires; Esther C. Young

RESUMO

O diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) tem sido considerado um problema de saúde pública no mundo, por apresentar um crescimento em proporções epidêmicas segundo a International Diabetes Federation (IDF). Atualmente existem cerca de 150 milhões de diabéticos no mundo e é esperado que este número duplique até 2025. A importância dessa síndrome se dá não somente por sua alta prevalência, mas, também, pelas complicações crônicas as quais comprometem a produtividade, a qualidade de vida e a sobrevivência dos indivíduos, além de envolver altos custos no seu tratamento.^{1,2,3,4}

O conhecimento dos fatores de risco e o estabelecimento de uma rotina de triagem diagnóstica são fundamentais para o diagnóstico precoce e prevenção do DMT2. Só nos EUA, a cada ano, são diagnosticadas mais de 13.000 crianças com diabetes tipo 1 (DMT1) e com a evolução dos cuidados de saúde, cada vez mais crianças estão sendo diagnosticadas com DMT2, doença usualmente encontrada em pessoas com mais de 40 anos. O aumento da incidência de DMT2 em crianças está associado ao aumento da

O QUE É DIABETES MELLITUS (DM)?

É uma síndrome metabólica crônica e evolutiva, de etiologia multifatorial, resultante da interação de fatores genéticos e ambientais, caracterizada inicialmente por um distúrbio do metabolismo de carboidratos e secundariamente do metabolismo lipídico, protéico, hídrico e mineral conseqüentes à deficiência de atividade insulínica (produção e/ou ação insulínica) e por várias alterações tissulares referidas como “complicações crônicas do diabetes”.⁷

Dentre essas complicações, que ocorrem em longo prazo e, principalmente, no DM mal controlado, encontram-se as alterações tissulares microvasculares, macrovasculares e neurológicas.^{8,9,10}

A microangiopatia é uma das mais frequentes e sérias complicações do DM, sendo a retinopatia a principal causa de cegueira adquirida e a nefropatia (insuficiência renal crônica) importante causa de morte entre os indivíduos diabéticos.

A macroangiopatia, caracterizada pela aterosclerose acelerada nesta síndrome, é responsável pela doença coronariana, acidente vascular encefálico (AVE) e insuficiência arterial periférica, sendo esta a principal causa de amputações de membros inferiores. O acometimento dos nervos, a neuropatia diabética, pode causar neuropatia periférica, distúrbios autonômicos cardíacos, gastrointestinais, genitourinários e disfunção sexual.^{2,3}

Alguns desses problemas podem ocorrer em adolescentes e adultos jovens que desenvolvem diabetes durante a infância. É importante lembrar que o DMT2 do adolescente não é diferente do que acomete o adulto. A grande preocupação, no entanto, é que alguns fatores estão relacionados com o tempo de evolução da doença. Caso a doença se manifeste em

1 - Belize Marques Barreto - Pós graduanda em Endocrinologia pela UNIRIO.

2 - Maria Lúcia Elias Pires - doutora em Nutrologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) - professora do Curso de Especialização em Endocrinologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO) e professora adjunta da disciplina de Clínica Médica da UNIRIO.

3 - Esther Cytrynbaun Young - Especialista em Endocrinologia pela Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro e professora auxiliar da disciplina de Clínica Médica III do Curso de Graduação em Medicina da UNIRIO.

quem tem 15 ou 20 anos, poderá desencadear complicações quando o paciente chegar aos 40 anos. Estudos clínicos bem controlados já demonstraram, de forma inequívoca, que o bom controle do DM é capaz de prevenir ou retardar o aparecimento de complicações crônicas responsáveis por milhões de óbitos e casos de incapacitação permanente em todo o mundo.^{1,11,12,13}

QUANDO SUSPEITAR?

As crianças com DMT2 são geralmente assintomáticas ou oligossintomáticas por longos períodos, sendo que 50% são referidas ao serviço especializado, devido a glicosúria ou à hiperglicemia em exame de rotina. Trinta por cento dos pacientes apresentam poliúria, polidipsia leve e emagrecimento discreto. Algumas pacientes podem apresentar história de candidíase vaginal.¹⁴

A idade de maior incidência do DMT2 do jovem é próxima dos 13 anos, guardando relação com o estágio III da classificação de Tanner.^{2,15}

Aproximadamente 33% dos pacientes apresentam cetonúria ao diagnóstico, e 5 a 25% podem evoluir para cetoacidose. Nestes casos, o diagnóstico diferencial com DMT1 pode ser feito pela avaliação da função da célula beta, através da dosagem do peptídeo C medida com a criança normoglicêmica, após compensação do quadro, durante a evolução clínica da doença. A detecção de marcadores do processo auto-imune, a partir da pesquisa de auto-anticorpos antiilhota (anti-GAD, antiIA2, ICA e antiinsulina) também devem ser realizadas.^{2,14,15,16}

A obesidade, conforme exposto, apresenta-se de forma constante no DMT2 do jovem. Pinhas-Hamiel et al, em um estudo em crianças e adolescentes com DMT2 na população de Cincinnati (EUA), observaram que aproximadamente 70 a 90% desses diabéticos eram obesos, com índice de massa corpórea ($IMC = \text{Peso}/\text{Altura}^2$), em média, de 38 kg/m^2 , e 38% apresentavam obesidade mórbida ($IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$).^{14,15} A obesidade e a história familiar parecem ter efeito aditivo no risco de desenvolvimento da doença, uma vez que o impacto da obesidade no risco do DMT2 é maior em crianças com história familiar positiva para esta doença. De acordo com Dr. Halpen, se o índice de massa corporal da população não ultrapassasse a 25 kg/m^2 , 70% das pessoas estariam prevenidas com relação ao diabetes.^{16,17} Crianças e adolescentes obesos e seus pais devem receber explicações claras sobre a patogenia da obesidade e o risco associado em desenvolver DMT2.

A acanthosis nigricans (AN) presente, em média, em 50% dessas crianças, é uma manifestação cutânea associada à resistência à insulina (RI), que consiste em hiperpigmentação com espessamento das regiões flexurais do pescoço, axilas e região inguinal, de aspecto aveludado. Histologicamente se caracteriza por papilomatose e hiperqueratose, sendo

obesidade infantil. O médico tem um importante papel na conscientização das crianças, dos adolescentes e de seus pais sobre os riscos de obesidade, a qual aumenta a incidência de resistência à insulina e propicia ao aparecimento do DMT2. Esta conscientização facilita a adesão às medidas preventivas tão importantes para retardar ou mesmo impedir o aparecimento do DMT2.^{5,6}

Palavras chaves: diabetes mellitus tipo 2 - crianças - fatores de risco - diagnóstico- tratamento

ABSTRACT

Diabetes mellitus type 2 (DMT2) has been considered a world problem of public health, due to a growth in epidemic ratios according to International Diabetes Federation (IDF). Currently there are about 150 million diabetics in the world and it is expected that this number duplicates up to 2025. The importance of this syndrome is not only because of its high prevalence, but also for the chronic complications which compromise the productivity, the quality of life and the supervened of the individuals, besides involving high costs in its treatment.^{1,2,3,4}

The knowledge of the risk factors and the establishment of a routine of diagnostic selection be are basic for the precocious diagnosis and prevention of the DMT2. Only in U.S.A., each year, more than 13,000 children are diagnoses with diabetes type 1 (DMT1) and with the evolution of the cares of health, each time more children are being diagnosed with DMT2, illness usually found in people with more than 40 years. The increase of the incidence of DMT2 in children is associated with the increase of the infantile obesity. Doctors has an important role in the awareness of children, adolescents and its parents on the obesity risks, which increase the incidence of resistance to insulin and propitiate the appearance of the DMT2. This awareness facilitates the adhesion to the

o escurecimento devido ao espessamento do epitélio superficial que contém queratina. Há hiperplasia de todos os elementos da derme e epiderme, sugerindo uma estimulação por um fator de crescimento local. O aumento do IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina-1) e do EGF (fator de crescimento epidérmico) estariam implicados nesse processo.^{12,14,17}

Desordens lipídicas, caracterizadas por aumento do colesterol total, da LDL- colesterol e dos triglicérides, assim como a hipertensão arterial sistêmica, também ocorrem em crianças com DMT2, numa frequência de 6 a 15%. A tabela 1 lista os fatores de risco associados com DMT2 em crianças.

COMO DIAGNOSTICAR?

Segundo o “Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus”, os critérios diagnósticos de diabetes mellitus fundamentam-se em três métodos. Cada um deles deve ser confirmado pela repetição do próprio método ou pelos outros dois.^{19,20,21} São eles:

presença de sintomas clássicos de diabetes associados a uma concentração de glicose plasmática casual igual ou superior a 200 mg/dl. O termo casual é definido como qualquer período do dia. Os sintomas clássicos de diabetes incluem a poliúria, polidipsia e perda de peso.

Glicose plasmática de jejum superior ou igual a 126 mg/dl. O jejum é definido como oito horas sem ingerir nenhum alimento ou produto que forneça calorias.

Teste oral de tolerância à glicose apresentando glicose plasmática com níveis iguais ou superiores a 200 mg/dl, duas horas após a ingestão de 75 g de glicose diluída em água.

Grupos de indivíduos com níveis intermediários de glicose plasmática em jejum (entre 110mg/dl e 126 mg/dl) ou que apresentem no teste oral de tolerância à glicose níveis compatíveis com intolerância à glicose (entre 140 e 200mg/dl, 2 horas após 75g de glicose), embora não reúnam os critérios de diagnóstico para o diabetes devem ser monitorados de seis em seis meses com glicemias de jejum e pós-prandial (GPP). Caso o paciente tenha glicemia de jejum maior do que 110mg/dl e menor do que 126 mg/dl ele pode ser classificado como tendo intolerância de jejum à glicose e deve ser aconselhado a perder peso e a praticar exercícios físicos para prevenir a evolução para o DM.^{13,21,22}

A determinação dos níveis de hemoglobina glicosilada A1c (HbA_{1c}) não é indicada para o diagnóstico do diabetes mellitus sendo, entretanto, a melhor opção para a avaliação do controle glicêmico em médio e longo prazo. Um indivíduo que apresente níveis de HbA_{1c} de 10% ou 11% certamente será um diabético; contudo, para se efetuar um diagnóstico definitivo, deverão ser seguidos os critérios diagnósticos recomendados.²³ A figura 1 mostra o fluxograma para o rastreamento do DM em crianças.

A frutossamina é uma proteína glicada (representa a maioria das proteínas glicadas circulantes) formada pela interação da glicose com o aminoácido lisina presente na albumina. A determinação da frutossamina representa a média das glicemias nos últimos dez a quinze dias, já que a meia vida da albumina é de 14 a 20 dias, e é especialmente utilizada no controle glicêmico de gestantes.

O DMT2 tem como fatores clínicos relevantes para a triagem diagnóstica a idade e o sexo (geralmente próximo aos 13 anos e do sexo feminino) além da presença de obesidade e história familiar positiva para DMT2. Não temos dados, até o momento, para considerar a cor como fator de risco, devido à alta miscigenação brasileira. Entretanto, a Associação Americana de Diabetes (ADA) considera grupos étnicos como índios americanos, afro-americanos, hispânicos, asiáticos e habitantes da ilha do Pacífico como tendo um risco maior que a população em geral.¹⁷

Segundo o Consenso da ADA, deverá submeter-se à triagem para DMT2 na infância toda criança obesa peso (maior que o percentil 85 para a idade e sexo), com dez anos ou mais e que apresente dois ou mais dos fatores de risco (tabela 1).^{1,11,14} A triagem deverá ser realizada, preferentemente, com a glicemia de jejum, a cada dois anos, iniciada após os dez anos de idade.

Os níveis da glicemia de jejum atualmente adotados para o diagnóstico do DM2 são os mesmos para adultos e crianças. Entretanto, é interessante comunicar que glicemias de jejum obtidas recentemente de uma amostra de jovens da população da Grande São Paulo, classificadas em percentis, mostraram a seguinte distribuição: 5º percentil: 70 mg/dl, 25º: 84 mg/dl, 50º: 90 mg/dl, 95º: 106 mg/dl, e 99º: 108 mg/dl. Estes dados mostram que apenas aproximadamente 3% dos adolescentes possuem a glicemia de jejum entre 106 e 108 mg/dl, sugerindo que talvez o limiar de normalidade da glicemia, assim como para o diagnóstico de diabetes em crianças deva ser menor que nos adultos.³

COMO ACOMPANHAR E TRATAR?

Como metas para o tratamento do DMT2 na criança e no adolescente destacamos manter um ritmo normal de crescimento e desenvolvimento, prevenir complicações agudas e crônicas, objetivando alcançar normoglicemia sem hipoglicemias freqüentes além do controle do peso.^{14,23} Entretanto, vários são os desafios enfrentados no tratamento do jovem com DMT2. A natureza insidiosa da síndrome, o atraso na procura pela assistência médica e o reconhecimento tardio da doença pelo pediatra, ainda pouco familiarizado com a patologia, estão entre os fatores considerados nesse sentido. Assim devemos informar aos pediatras para viabilizarem um maior número de diagnósticos precoces. O adolescente, quando da eclosão da doença, já possui um padrão de

writes of prevention that are so important to retard or even to avoid the appearance of DMT2^{2,5,6}

Words keys: diabetes mellitus type 2 - children - factors of risk - diagnostic- treatment

comportamento estabelecido em relação à alimentação e a atividade física. A resistência às mudanças de hábitos, somada às características próprias da idade e, ainda, ao fato desses indivíduos não se sentirem “doentes”, concorrem para a baixa adesão ao tratamento.¹⁴

O tratamento deve ser multidisciplinar e em conjunto com sua família. O ponto fundamental do tratamento consiste na educação através da modificação do estilo de vida, incluindo modificações dietéticas e aumento da atividade física devendo ser estimulada à prática de caminhadas, andar de bicicleta e subir escadas. Recomenda-se que todos os membros da família devam adotar as mesmas características alimentares saudáveis e realizar exercícios em conjunto ou individualmente.^{5,14}

O plano de alimentação deve conter orientações sobre as substituições alimentares necessárias para uma dieta saudável e variada. Estabelecer horários regulares para as refeições é a chave para o sucesso, especialmente se a criança ou adolescente faz uso de insulina.

A atividade física, especialmente exercícios aeróbicos, deve ser praticada por no mínimo 20 minutos e no máximo uma hora, antecedida e seguida de 5 a 10 minutos de alongamento, exercida pelo menos três vezes por semana. Esse procedimento ajuda a diminuir os níveis de glicose sanguínea e controlar o peso.^{25,26,27}

É recomendado à criança ou adolescente para checar sua glicemia antes de começar a praticar o esporte. Caso os níveis de glicemia estejam muito baixos (<60mg/dl), muito altos (>250mg/dl) ou com corpos cetônicos presentes na urina o exercício físico deve ser adiado.^{8,24,25,26,27}

A dieta com restrição calórica adequada à idade, melhora a tolerância à glicose e a sensibilidade insulínica, por diminuir a produção hepática de glicose enquanto o exercício aumenta a sensibilidade periférica à insulina através da diminuição da massa gorda.²²

O sucesso do tratamento com dieta e exercício é atingido quando o paciente mantém um crescimento normal, com controle de peso, glicemia de jejum próximo da normalidade (inferior a 120 mg/dl) e uma hemoglobina glicada (HbA_{1c}) dentro da normalidade.¹¹ Para adultos permite-se adotar o valor inferior a 7% como meta de controle efetivo do diabetes, porém para crianças essas metas ainda não estão bem estabelecidas. Segundo o grupo interdisciplinar de padronização da hemoglobina (consenso de 2004), níveis aceitáveis de HbA_{1c} são diferentes para cada estágio de desenvolvimento, a saber: pré-puberal- até 8%; puberal- <8,5%; fase final da puberdade e adultos jovens- 7%. No estabelecimento dos objetivos para um bom controle nas crianças e adolescentes, os principais aspectos a serem considerados são: 1- Crescimento e desenvolvimento adequados; 2- Baixo risco de hipoglicemia (principalmente em crianças com menos de 8 anos de idade, quando o desenvolvimento neurológico ainda não está completo); 3- Nível de controle glicêmico na faixa pré- puberal; 4- Considerar que durante a

puberdade há um aumento fisiológico dos níveis de HbA_{1c}.^{23,24,28}

A frequência dos testes de HbA_{1c} na infância e adolescência vai depender das disponibilidades locais e do nível de controle glicêmico alcançado, podendo variar de dois a quatro por ano. É aconselhável que se tenha pelo menos uma avaliação de HbA_{1c} por ano. Em adultos a rotina é duas vezes ao ano para todos os diabéticos e quatro vezes ao ano para pacientes que se submeteram a alterações no esquema terapêutico ou que não estejam atingindo os objetivos recomendados com o tratamento vigente.^{21,23}

Tradicionalmente, a HbA_{1c} tem sido considerada como representativa da média ponderada global das glicemias médias diárias (incluindo glicemias de jejum e pós prandial) durante os últimos três meses. Na verdade, a glicação da hemoglobina ocorre ao longo de todo período de vida do glóbulo vermelho, que é de aproximadamente 120 dias. Porém, dentro destes 120 dias, a glicemia recente é a que mais influencia o valor da A1c.²³

De fato, os modelos teóricos e os estudos clínicos sugerem que um paciente em controle estável apresentará 50% de sua HbA_{1c} formada no mês precedente ao exame, 25% no mês anterior a este, e os 25% remanescentes no terceiro ou quarto meses que antecedem ao exame. Os níveis de HbA_{1c} não voltam ao normal imediatamente após a normalização dos níveis de glicose sanguínea, demorando de oito a dez semanas, aproximadamente, para serem totalmente normalizados. Isso significa que, para a avaliação da eficácia do tratamento, os níveis de HbA_{1c} deverão ser averiguados somente após um ou dois meses do início ou da modificação da terapia. O verdadeiro efeito do tratamento, nesta situação, poderá ser verificado pela avaliação dos níveis de glicose sanguínea que reage mais rapidamente ao início ou à alteração da terapia.

A HbA_{1c} e a glicemia são muito importantes para a avaliação do controle glicêmico e fornecem informações diferentes sobre os níveis de glicose sanguínea. Os resultados da HbA_{1c} refletem a glicemia média dentro de dois ou três meses precedentes. Por outro lado, os níveis glicêmicos revelam o nível de glicose sanguínea real na data e hora específicas em que o exame for realizado.

A combinação de determinações de HbA_{1c} e testes de glicemia fornecerá aos pacientes e médicos as informações que necessitam para avaliar-se continuamente a eficácia da terapia para o diabetes.

Quando as metas do tratamento não são atingidas apenas com as mudanças de estilo de vida, a terapia farmacológica deve ser indicada.

O tratamento medicamentoso do DMT2 em crianças e adolescentes é ainda alvo de discussões. As condutas são baseadas, de maneira geral, na experiência obtida com o tratamento de adultos. Ainda estão sendo realizados estudos visando a estabelecer o melhor tratamento para o DMT2 em crianças.^{14,29,30}

Os adolescentes com DMT2 são, em geral, hiperinsulinêmicos, e a primeira escolha medicamentosa recai sobre a metformina. Essa droga age através da diminuição da produção hepática de glicose, aumentando a sensibilidade do fígado à insulina e a captação de glicose no músculo, sem efeito direto nas células beta-pancreáticas. A metformina tem como vantagem sobre as sulfoniluréias reduzir igualmente a hemoglobina glicada, sem os riscos de hipoglicemia, e contribui para a diminuição do peso ou, pelo menos, a sua manutenção. Além disso, favorece a diminuição dos níveis do LDL-colesterol e triglicérides e contribui para a normalização das alterações ovulatórias em meninas com síndrome dos ovários policísticos. Os efeitos colaterais mais freqüentes da metformina são a anorexia, náusea e diarreia. Raramente podem causar diminuição da absorção de vitamina B₁₂. A acidose láctica é uma complicação rara, porém grave, e, por isso, é contra indicado o seu uso, em pacientes com diminuição da função renal ou hepática, na presença de hipóxia ou infecção severa. Nestas situações, está indicado o uso de insulina.³¹

A insulina rápida na dose de 0,05 a 0,1 U/kg/hora (endovenosa se pH < 7,3 e subcutânea quando pH > 7,3) deverá ser utilizada em todos os casos com quadro clínico muito sintomático, nos quais houver, inicialmente, cetoacidose e glicemias superiores a 300mg/dl, e quando a glicemia estiver igual ou inferior a 250mg/dl deverá ser iniciada a insulina NPH (0,5 a 1U/kg/dia – divididos em dois terços, meia hora antes do café e um terço meia hora antes do jantar)³¹. Após a caracterização do DMT2 no jovem, a dose de insulina NPH deve ser descontinuada progressivamente, na medida em que o paciente permaneça euglicêmico, até a retirada completa, quando então o paciente se manterá com a dieta e exercícios associados a metformina, se necessário. Um estudo multicêntrico, publicado recentemente, confirmou a segurança e efetividade da metformina no tratamento do DMT2 pediátrico. Os efeitos colaterais encontrados em até 25% dos jovens foram diarreia e/ou dor abdominal. Estes efeitos ocorreram no início do tratamento, mas foram reduzidos significativamente com o tempo e diminuição das doses de metformina.^{10,32}

Desse modo, a criança ou adolescente deve ser estimulado a seguir um plano saudável de alimentação, praticar regularmente atividade física, checar os níveis sanguíneos de glicose e fazer, quando indicado, uso regular de insulina, medicamento oral ou ambos.¹¹

CONCLUSÕES

Considerando o impacto na qualidade de vida que o DMT2 pode ter na criança e no adolescente, podemos concluir que é extremamente importante que se difunda um programa de triagem diagnóstica do DMT2 entre os pediatras visando diagnóstico precoce e prevenção. Crianças e adolescentes com dois ou mais fatores de risco devem ser orientados quanto à prevenção do DMT2 e rastreados anualmente através de glicemia de jejum que, se alterada a níveis não diabéticos (entre 110 e 116mg%),

impõe a realização de curva glicêmica.

A abordagem terapêutica do DM infantil engloba mudanças no estilo de vida (plano saudável de alimentação, prática regular de exercício físico), acompanhamento do controle metabólico através da hemoglobina glicada e uso de medicamentos (drogas orais e/ou insulina, quando indicados). A metformina é a droga oral mais indicada no DM2 nesta faixa etária e o uso de insulina reservado para as situações de descontrole metabólico (infecções, cirurgias entre outras).^{5,14,24,30}

BIBLIOGRAFIA

1. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999; 22:27-31.
2. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes care* 2000;23(3):381-9.
3. CESARINI PR. Influência do antecedente familiar do diabetes tipo 1 e tipo 2 sobre o índice de massa corpórea, função de célula beta, sensibilidade à insulina e presença de anticorpos anti-GAD e IA2 em crianças e adolescentes [tese de doutorado]. São Paulo/; UNIFESP; 2001.
4. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION IDF- 18 IDF congress, em Paris França 25/08/2003.
5. NATIONAL DIABETES EDUCATION PROGRAM (NDEP). Diabetes in children and adolescents fact sheet. Publications Catalog. Web site: <http://ndep.nih.gov/index.htm>.
6. CHANDALIA, H.B. AND KRISHNASWAMY, P.R. Glycated Hemoglobin -Current Science 2002;(83)12:1522-1532.
7. ARDUÍNO F. Diabetes Mellitus e suas complicações , 2ª edição., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1973.
8. CORONHO, VICTOR E COLABORADORES. Tratado de endocrinologia clínica e cirurgia endócrina. 1ª edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A. 924 - 26, 2001.
9. CORONHO, VICTOR E COLABORADORES. Tratado de endocrinologia clínica e cirurgia endócrina. 1ª edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A. 952 - 975, 2001.
10. NORA MERCURI, DANIEL ASSAD. La práctica de actividad física en personas con diabetes tipo 2. Diabetes tipo 2 no insulino dependiente: su diagnóstico, control y tratamiento. Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), 69-80, 1998.
11. COLE TJ, BELLIZZI MC, FLEGAL KM, DIETZ WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: International Survey. *BMJ* 2000; 320:1240-3

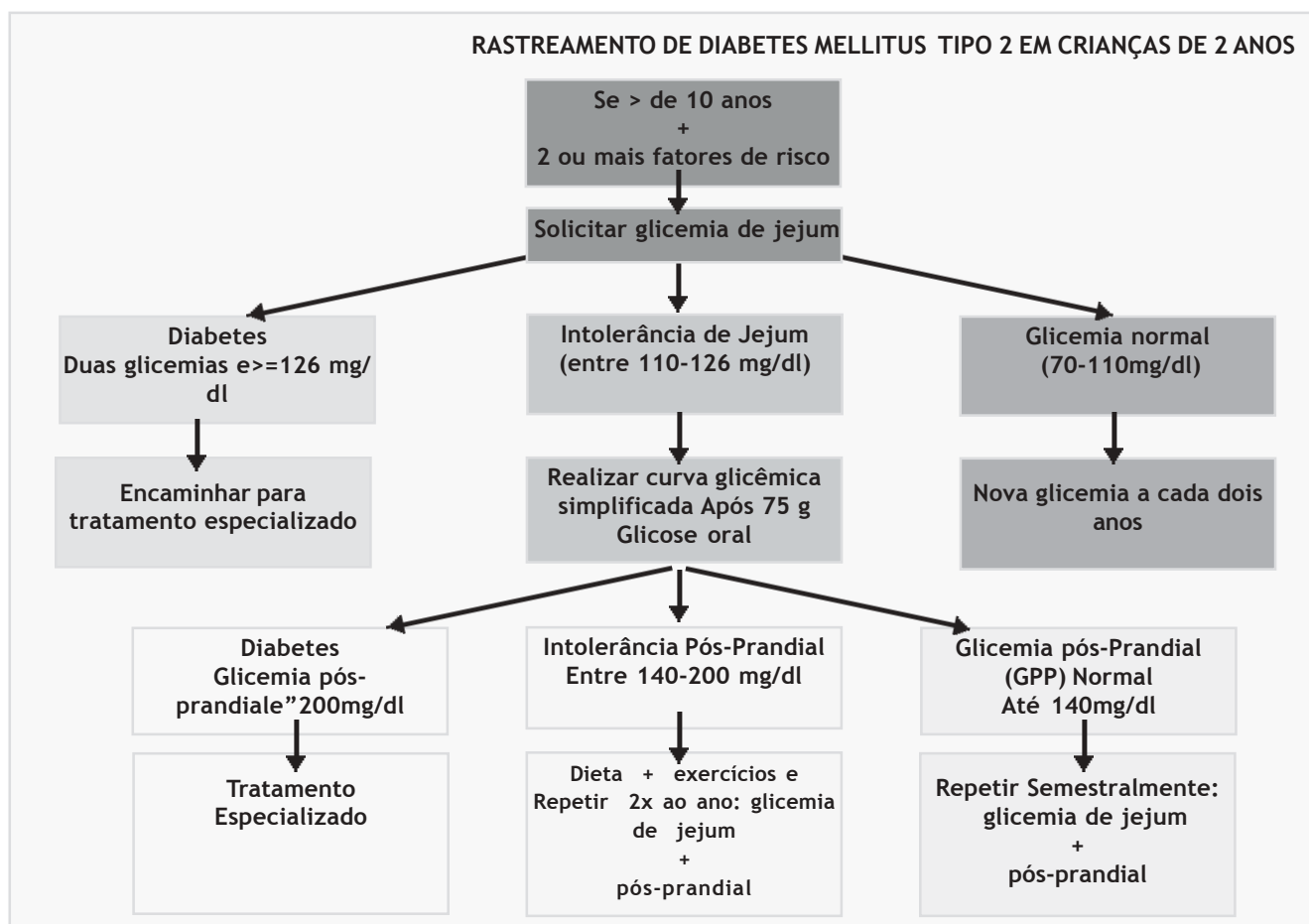
12. DITMYER MM, PRICE JH, TELLJOHANN SK, ROGALSKI F. Pediatrician,s perceptions and practices regarding preventi and treatment of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents.
13. GARGLIARDI, ANTÔNIO R. DE T. Resistência à Insulina Atheros 2002;13(2):39-41.
14. GABBAY, MONICA; CESARINI, PAULO R.; DIB, SERGIO A. Diabetes mellito do tipo 2 na infância e adolescência:revisão da literatura. J Pediatr (Rio J) 2003;79(3):201-8.
15. PINHAS-HAMIEL O, DOLAN LM, DANIELS SR, STANDIFORD D, KHOURY PR, ZEITLER P. Increased incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus among adolescents. J Pediatr 1996; 128:608-15.
16. KATZEFF H, SAVAGE P, BARCLAY –WHITE B, NAGULESPARAN, BENNETT P. C- peptide measurement in the differentiation of type 1(insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 1985;28:264-8.
17. GOMES,MARÍLIA DE B. Epidemiologia do diabetes tipo 2 na infância e adolescência.
18. PHILIPS DI, BARKER DJ, HALES CN, HIRST S, OSMOND C. Thinness at birth and insulin resistance in adult life. Diabetologia 1994;37:150-4.
19. WILSON, JEAN; FOSTER, DANIEL; KROENBERG, HENRRY; LARSEN, REED. Williams Textbook of Endocrinology., Pennsylvania; W.B.Sauders Company, ninth edition, 1998.
20. VILAR, LUCIO; CASTELLAR, ENIO; MOURA, ELIANE; LEAL, EDMUNDO; MACHADO, ANTONIO CARLOS; TEIXEIRA, LUCIANO; CAMPOS, RENATA. Endocrinologia Clinica 2ª ed 2001;511-522.
21. THE EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS- Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 1999;22(supl 1):S5-S19.
22. KOBAYASHI K, AMEMIYA S, HIGASHIDA K, ISHIHARA T. Pathogenic factors of glucose intolerance in obese Japanese adolescents with type 2 diabetes. Metabolism 2000; 49:186-91.
23. GRUPO INTERDISCIPLINAR DE PADRONIZAÇÃO DA HEMOGLOBINA GLICADA A1C, POSICIONAMENTO OFICIAL – A importância da hemoglobina glicada A1c para avaliação do controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus: aspectos clínicos e laboratoriais, 2004

24. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Consenso, recomendações, diagnóstico e classificação e tratamento do diabetes mellitus tipo 2, novembro, 2001.
25. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diabetes mellitus and Exercise (position Statement). *Diabetes Care* 24;(1), 2001;
26. SUSAN P HELMRICH ET AL. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*. 1991;325(3):147-152.
27. THE HEALTH PROFESSIONAL 'S GUIDE TO DIABETES AND EXERCISE. N RUDEMAN, JT DEVLIN (EDS). American Diabetes Association. Clinical Education Series, 1995.
28. NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES & DIGESTIVE & KIDNEY DISEASES (NIDDK) Many Obese Youth Have Condition That Precedes Type 2 Diabetes. - Web site: <http://niddk.nih.gov-march13,2002>.
29. NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES & DIGESTIVE & KIDNEY DISEASES HOME {NIDDK}, MARCH 15, 2004: Study Will Identify Best Treatment for Type 2 Diabetes in Young
30. TURNER, R.C; ET AL. Controle glicêmico com dieta, sulfoniuréia, metformina ou insulina em pacientes com diabetes tipo 2- Necessidade progressiva de múltiplas terapias (UKPDS 49). *Jama Brasil*, 1999;3(9):2436 - 48.
31. PIVA, JEFFERSON PEDRO; CARVALHO, PAULO R. ANTONACCI- *Terapia Intensiva em Pediatria* 4ed, 481-482, 1997.
32. JONES, K.L. ET AL. Effect of Metformin in pediatric patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2002: 24(1):89 -94.
33. ERIKSSON J; FRANSILLA K; EKSSTRAND A. Early metabolic defects in people at increased risk for non insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1989; 321:337-43.
34. FAJANS SS, BELL GI, POLONSKY KS. Mechanisms of disease :molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of young. *Nengl J Med* 2001;345:971-80.
35. STRATTON, IRENE; ET AL. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complication of diabetes type 2 (UKPDS): Prospective observacional study. *British Medical Journal* 2000;321:405-412.
36. ZIMMET P; COLLINS V, DOWSE G; KNIGHT L. Hyperinsulinaemia in youth is a predictor of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992; 35:534-41.

FATORES DE RISCO	
Hipertensão arterial sistêmica	Peso ao nascer < 2,5Kg ou > 4,5Kg
Dislipidemia	Sobrepeso ou obesidade (IMC > 25kg/m ²)
Famíliares de 1º grau com DM2	Monilíase vaginal de repetição
Idade acima de 10 anos	Síndrome de ovário policístico
Acantose nigricans	Sexo feminino (é fator de risco)

TABELA 1: Fatores de risco associados com DM2 14,17,18,19,20

RASTREAMENTO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 EM CRIANÇAS DE 2 ANOS



CARTA DE SUBMISSÃO

Os autores deste trabalho asseguram ser este artigo original e não ter sido enviado a outra revista científica. Asseguram, também, que este não será enviado a outra revista enquanto sua publicação estiver sendo considerada pelo Jornal Brasileiro de Pediatria. Todos os autores leram e aprovaram a versão final do trabalho assim como participaram da sua concepção, análise e interpretação dos dados, de sua redação e revisão crítica.

Não foram omitidas informações sobre quaisquer ligações ou acordos de financiamento entre os autores e companhias ou pessoas que possam ter interesse no material abordado no artigo. Reconhecemos que a Sociedade Brasileira de Pediatria passa a ter os direitos autorais caso o artigo venha a ser publicado.

PREVALÊNCIA DE HIPOGONADISMO EM HOMENS INFECTADOS PELO HIV EM TRATAMENTO ANTIRETROVIRAL POTENTE

Aline dos Santos Souza¹

I - INTRODUÇÃO

A evolução natural da infecção pelo vírus HIV caracteriza-se por intensa e contínua replicação viral, que resulta, principalmente, na destruição dos linfócitos T-CD4+. A depleção progressiva do pool de células T-CD4+, em conjunto com outras alterações do sistema imune, leva à imunodeficiência, ou seja, Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). Dessa forma, a supressão da replicação viral é fundamental para que se possa diminuir ou reverter o dano imunológico.

O objetivo principal da terapia antiretroviral é retardar a progressão da imunodeficiência e/ou restaurar, tanto quanto possível, a imunidade, aumentando o tempo e a qualidade de vida da pessoa infectada.

A terapia antiretroviral é um campo extremamente complexo e dinâmico e apesar dos muitos avanços ocorridos nos últimos anos, algumas questões importantes, tais como o uso de novas drogas e estratégias de tratamento, ainda carecem de maiores estudos para permitir o seu uso mais amplo na prática clínica diária com eficácia e segurança.

O aumento progressivo da complexidade da terapêutica antiretroviral vem exigindo do médico assistente contínua atualização. Por isso, recomenda-se que, sempre que possível, o tratamento seja conduzido por um médico experiente no manejo de pacientes infectados pelo HIV.

Desde a introdução dos inibidores de protease em 1996, que a terapia antiretroviral de alta eficácia tornou-se o padrão ouro para o tratamento de portadores do vírus HIV, com diminuição significativa na morbi-mortalidade dessa condição.

Embora os pacientes tratados tenham maior sobrevida, esta vem acompanhada de diversos efeitos adversos causados pela terapia. Os inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos (NRTI) podem causar miopatia, pancreatite, neuropatia periférica, esteatose hepática e hiperlactatemia; os não nucleosídeos (NNRTI) estão relacionados a rash cutâneo e distúrbios do sistema nervoso central, enquanto os inibidores de protease (IP) causam efeitos no sistema digestivo, como náuseas, vômitos e diarreia.

1 - Aline dos Santos Souza - Pós graduanda em Endocrinologia pela UNIRIO.

RESUMO

A autora apresenta uma atualização bibliográfica dos pontos principais do hipogonadismo em indivíduos infectados pelo HIV, visando pacientes em uso de terapia antiretroviral potente.

Hipogonadismo foi bem documentado em homens infectados pelo HIV, ocorrendo com prevalência de até 50%.

Além disso, este trabalho inclui a importância do conhecimento das complicações relacionadas à terapia antiretroviral e ao tratamento de infecções oportunistas assim como todos os sítios de infecção dos agentes oportunistas e neoplasias associadas a AIDS.

O hipogonadismo é uma complicação endócrina/metabólica associada freqüentemente ao tratamento antiretroviral altamente potente (HAART) e seu diagnóstico clínico e laboratorial se faz necessário para que se proceda a reposição hormonal com testosterona.

ABSTRACT

The author presents a bibliographic atualization of the principals points of hypogonadism in HIV-infected men, setting patients that are receiving highly active antiretroviral therapy (HAART).

Hypogonadism was well documented in HIV-infected men, with prevalence of almost 50%.

Furthermore, this study includes the importance of complications related to the antiretroviral therapy and the treatment of oportunist infections, as well as site infections of the oportunist agents and neoplasias related to AIDS.

Hypogonadism is an endocrine/metabolic complication related frequently to the HAART and its clinic and laboratorial diagnosis is

Como a especialidade de Clínica Médica abrange, também, o cuidado com pacientes portadores do HIV, na prática clínica diária se faz necessário compreender e saber como manipular tais complicações, tendo em vista as interações medicamentosas, efeitos colaterais e complicações decorrente da terapia prolongada.

Outras complicações incluem as anormalidades metabólicas e mudanças na composição corporal, as quais foram inicialmente descritas como uma síndrome de lipodistrofia periférica, dislipidemia e hiperinsulinemia. Originalmente associadas ao uso dos inibidores e protease, evidências recentes sugerem a existência de mais de uma síndrome, e que diversos fatores estão envolvidos, dentre os quais o próprio HIV, a idade do paciente, fatores genéticos, reconstituição imune, doença avançada, o uso de terapia antiretroviral e alterações hormonais, destacando-se os esteróides sexuais.

Foram feitas ainda correlações entre a carga viral e o aparecimento da síndrome. Assim, pacientes com carga viral mais baixa, demonstrando a eficácia do “coquetel” de drogas antiretrovirais, ou seja, do tratamento antiretroviral altamente potente (HAART) estariam mais propensos a desenvolver lipodistrofia. Como esta se associa a mudanças na composição e na imagem corporal, com alteração nos depósitos de gordura, no tronco, nádegas e em especial na face, alguns pacientes estariam interrompendo voluntariamente o tratamento para não serem reconhecidos como portadores do HIV.

O hipogonadismo talvez seja a manifestação endócrina mais freqüente, chegando a ocorrer em até 50% dos homens com AIDS. Manifesta-se clinicamente por diminuição da libido, impotência progressiva e alterações na composição corporal, com diminuição da massa magra. Excepcionalmente podem ocorrer alterações do eixo hipotálamo-hipofisário. A reposição com derivados de testosterona está indicada para os pacientes com deficiências hormonais documentadas laboratorialmente, devendo haver correlação clínico-laboratorial. O tratamento medicamentoso, em geral, se associa com retorno da libido e da potência, assim como o ganho de massa muscular, melhora do humor e depressão.

Ellis e cols citam que há uma grande correlação entre alterações da composição corporal, como perda de massa magra e muscular, associada à deterioração da capacidade funcional durante o exercício, e que estes dados estão fortemente relacionados aos níveis séricos de androgênios em homens hipogonádicos com Síndrome Consuptiva (“Wasting Syndrome”). E que nestes casos a reposição de testosterona tem um efeito positivo significativo no estímulo da secreção de GH, e do eixo GH-IGF-I. Outros ainda mostraram que pacientes HIV positivos com níveis plasmáticos baixos de testosterona estariam mais propensos a infecções oportunistas e queda dos níveis de CD4 abaixo de 200 mm³.

Assim, parece de grande importância o papel da terapia de reposição hormonal com testosterona nesses pacientes, não apenas do ponto de vista metabólico, mas também psicológico e imunológico.

Para a presente revisão, foram considerados todos os trabalhos científicos metodologicamente válidos e publicados em revistas científicas e os resultados de estudos recentemente apresentados em conferências internacionais.

II - HIPOGONADISMO: UMA REVISÃO

Aproximadamente 5 a 10 % da população masculina sofre de algum tipo de distúrbio hormonal. O mais comum, que também se correlaciona com a idade, é uma constante diminuição nos níveis de testosterona, o principal hormônio sexual do homem. Ela tem provavelmente alguma relação com a diminuição na capacidade das células testiculares em sintetizar o hormônio. Este fenômeno levou alguns especialistas a pronunciarem que existe um tipo de “menopausa” para o homem, não tão drástica como para a mulher, a qual foi chamada de andropausa. Ainda que isto seja controverso, de fato permanece que muitos precursores metabólicos da testosterona (substâncias usadas pelo corpo no processo de síntese) tais como DHEA (dehidroxiepiandrosterona), diminuem significativamente com a idade.

A diminuição de testosterona tem sido associada com a diminuição na libido sexual e performance, porque os circuitos cerebrais e os tecidos do pênis são dependentes destes níveis de hormônios (entretanto, uma porcentagem significativa de homens com baixos níveis de testosterona permanece com performance sexual inalterada). Quando baixos níveis de testosterona afetam as características sexuais primárias e secundárias (por exemplo, quando o crescimento da barba é consideravelmente lento, ou existe perda de pêlos no peito ou na pelve, ou mesmo a atrofia dos testículos e pênis, e um aumento na região das mamas chamado ginecomastia), nós dizemos que existe uma condição chamada hipogonadismo (de gônadas, ou glândula sexual). Existem dois tipos de hipogonadismo:

- Hipogonadismo primário, causado por uma doença nas células produtoras de testosterona
- Hipogonadismo secundário, causado por uma doença ou disfunção nos sistemas que controlam a produção de testosterona, como a hipófise

A forma mais comum de hipogonadismo secundário é chamado de hipogonadismo hipogonadotrófico, porque existe uma diminuição demonstrável nos níveis de FSH (Hormônio Folículo Estimulante), também chamado de hormônio gonadotrófico, que é produzido pela glândula hipófise. O hipogonadismo primário, em contraste, tem níveis normais ou até aumentados de FSH.

O hipogonadismo masculino ou infertilidade pode ser classificado como pré-testicular, testicular ou pós-testicular. As causas pré-testiculares (hipogonadismo secundário) são geralmente hipotalâmicas ou hipofisárias, podendo ser congênitas ou adquiridas. As alterações hipotalâmicas congênitas são mais freqüentes do que as hipofisárias, e podem causar apenas puberdade atrasada ou hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático. No geral, o crescimento progride sem sinais puberais e com testículos muito pequenos.

A deficiência gonadotrófica hipofisária adquirida é mais freqüente que a hipotalâmica e, geralmente, causada por tumores. A disfunção erétil ou impotência pode ser uma manifestação precoce, bem como a deficiência de hormônio do crescimento.

Tumores secretores de prolactina também podem causar sintomas de disfunção erétil e infertilidade, uma vez que o aumento de prolactina suprime a produção de GnRH. Outras causas de hipogonadismo pré-testicular são: hipotireoidismo, síndrome de Cushing e cirrose alcoólica.

As causas testiculares (hipogonadismo primário) podem ser congênitas ou adquiridas. As causas congênitas incluem síndrome de Klinefelter, criptorquidismo e hipoespermatogênese idiopática. As causas de insuficiência testicular adquiridas mais freqüentes são orquite (que pode ser causada pelo vírus da caxumba) e traumatismo físico. Outras causas são radiação e agentes antineoplásicos.

As causas pós-testiculares devem-se geralmente ao bloqueio funcional ou à obstrução mecânica do transporte do esperma ou alterações funcionais do esperma.

As manifestações clínicas incluem distribuição anormal de pêlos faciais e corporais, distribuição anormal e diminuição da massa muscular, distribuição anormal da gordura corporal, aumento da proporção envergadura/altura ou diminuição da proporção tronco/membros inferiores, diminuição do volume testicular, diminuição ou ausência de olfato e ginecomastia.

É necessário investigar o desenvolvimento físico e a idade da puberdade, as alterações de libido, disfunção erétil, infertilidade e dificuldades conjugais relacionadas com o desempenho sexual.

A síndrome de Kallmann caracteriza-se por ausência ou diminuição de olfato, cegueira para cores, agenesia renal, surdez neurossensorial, fenda labial ou palatina, diminuição ou ausência das características sexuais secundárias em homens e testículos pequenos. No hipogonadismo devido a hiperprolactinemia, os pacientes podem apresentar galactorrêia, disfunção erétil e diminuição da libido.

A síndrome de Klinefelter após a puberdade caracteriza-se por aparência eunucóide, testículos firmes e pequenos, ginecomastia, azospermia e por vezes retardo mental.

III - HIPOGONADISMO X AIDS

O hipogonadismo é muito comum em homens infectados pelo HIV. Em estudos sobre a disfunção endócrina na infecção pelo HIV, relatada desde 1988, encontramos relatos de hipogonadismo em cerca de 30 a 50% dos homens, associado a uma diminuição nos níveis de testosterona. Esse aumento da prevalência acontece principalmente em homens com AIDS. Esse aumento está mais associado àqueles que desenvolvem “wasting”, sendo relatado diminuição de testosterona livre. Também encontramos níveis significativamente mais baixos de testosterona em homens infectados pelo HIV, assintomáticos, quando comparados a um grupo de homens não infectados pelo HIV, com idade avançada.

O aumento da prevalência de hipogonadismo está mais associado a pacientes com baixo peso (emagrecidos), até mesmo antes de evoluírem para wasting-AIDS. Contudo a medida que evoluem para um quadro de “waisting” a prevalência aumenta ainda mais.

A etiologia da hipotestosteronemia na infecção pelo HIV parece ser multifatorial, desde o acometimento primário dos testículos, assim como alterações no eixo hipotálamo-hipofisário, por doença crônica ou sistêmica e ainda secundário ao uso de múltiplas medicações, dentre elas os antiretrovirais e drogas usadas para o tratamento de infecções oportunistas.

As anormalidades testiculares podem aparecer sem evidências de infecções oportunistas, porém existem relatos da presença dessas infecções (Citomegalovírus, Mycobacterium tuberculosis, Histoplasma capsulatum, Pneumocystis carinii e Toxoplasma gondii) em até 25% dos casos e sarcoma de Kaposi.

O hipogonadismo foi bem documentado como uma desordem relacionada a disfunção sexual, depressão, redução de massa muscular, diminuição da densidade óssea, redução da massa corporal total e dificuldade de se exercitar, sendo um forte preditor de morbidade e mortalidade nos homens com doença (AIDS) avançada. Tal descrição se deve aos achados de depleção de linfócitos T e diminuição de células CD4+ em homens com “Wasting syndrome”.

Pelos efeitos endócrinos deletérios, o hipogonadismo geralmente afeta a qualidade de vida do indivíduo, principalmente no que se refere à capacidade física.

A etiologia de tal hipogonadismo pode ser atribuída a vários mecanismos. Os medicamentos usados no tratamento do HIV podem causar hipogonadismo, agindo em vários pontos no eixo das gonadotropinas hipofisárias humana.

Hipogonadismo é também associado a idade maior e doenças debilitantes, ambas que podem agora ser encontradas em pacientes com AIDS.

Finalmente, infiltração do hipotálamo ou glândula pituitária pode resultar em hipopituitarismo e, então, hipogonadismo.

IV - APRESENTAÇÃO CLÍNICA NA AIDS

Hipogonadismo foi bem documentado em uma grande variedade de doenças, resultando em disfunção sexual, depressão, redução da massa muscular e diminuição da densidade óssea. Hipogonadismo também foi diretamente correlacionado com perda de peso. Exemplos incluem mulheres com anorexia nervosa, que demonstraram ter níveis menores de estrona, progesterona, prolactina, LH (hormônio luteinizante) e estradiol que mulheres normais.

A perda de peso grave geralmente vista em pacientes masculinos com AIDS, caracterizada por diminuição de massa corporal, massa muscular e capacidade de exercício, é o mais forte preditor para morbidade e mortalidade em pacientes com AIDS, especialmente quando a perda de peso excede 30% do peso corporal basal. Esta síndrome consuptiva associada a AIDS é correlacionada positivamente com hipogonadismo induzido por depleção de androgênio.

Além de seu efeito endócrino deletério, hipogonadismo geralmente afeta a qualidade de vida como um todo. É especialmente importante agora considerar esta condição uma grave ameaça para a saúde física do paciente, pois pacientes infectados pelo HIV agora possuem taxa de sobrevivência maior. No passado, por exemplo, densidade óssea baixa não era uma grande preocupação em pacientes HIV. Entretanto, osteopenia pode eventualmente levar a osteoporose e aumentar o risco de fratura óssea, e uma expectativa de vida maior dá tempo para esta transição ocorrer.

Alguns pacientes apresentam-se com sinais e sintomas clássicos de deficiência androgênica, reclamando de diminuição da libido, disfunção erétil, fadiga ou depressão. Entretanto, pacientes podem ter sintomas ou reclamações menos específicos, e sintomas podem ser particularmente difíceis de se avaliar como uma causa em pacientes com AIDS e suas comorbidades concomitantes.

As manifestações clínicas da deficiência andrógena também variam com a severidade, idade de contaminação e duração da deficiência.

A etiologia da hipotestosteronemia vista na infecção pelo HIV deve ser multifatorial e pode variar entre os indivíduos. As mudanças podem ser causadas por problemas primários nos testículos, pode ser secundário a mudanças no eixo hipotálamo-hipófise-gônadas, pode refletir mudanças causadas por doenças crônicas ou sistêmicas ou podem ser causadas pelos diversos medicamentos usados no tratamento de indivíduos infectados pelo HIV.

O eixo hipotálamo-hipófise é alterado nos pacientes HIV. Em um estudo realizado, muitos homens com nível sérico baixo de testosterona tinham níveis baixos ou inapropriadamente normais de gonadotropinas séricas (LH/FSH), sugerindo disfunção hipotalâmica.

Doenças crônicas, desnutrição e perda de peso é, há muito tempo, sabido produzir impacto no eixo hipotálamo-hipófise-gônada.

Finalmente, pacientes infectados pelo HIV geralmente recebem muita medicação, além dos antiretrovirais. Alguns desses agentes são sabidos afetar os níveis de testosterona. Os principais incluem cetoconazol, ganciclovir e acetato de megestrol.

V - DIAGNÓSTICO

Testosterona é um esteróide sexual derivado do colesterol através de uma série de reações sintéticas. O passo limitante é a conversão do colesterol em pregnenolona, reação catalisada pela enzima de clivagem da cadeia lateral. Embora a testosterona seja o maior produto secretado pelos testículos, dihidrotestosterona, androsterona, androstenediona, 17-hidroxiprogesterona e pregnenolona são também secretados.

Níveis de testosterona circulante têm uma variação diurna em homens jovens saudáveis. Níveis máximos são encontrados aproximadamente às 8 horas da manhã, com os níveis decaindo durante o dia. A taxa de testosterona produzida por dia por homens adultos varia entre 5 e 7 mg. A testosterona é metabolizada em dihidrotestosterona pela enzima 5- α -redutase encontrada na pele e em estradiol, por um complexo enzimático encontrado no fígado, gordura e testículos.

Se houver suspeita de deficiência andrógena, testes laboratoriais simples podem fornecer um diagnóstico mais preciso. O teste mais simples, testosterona total, é padronizado em amostras sanguíneas matinais e geralmente é relatado como uma variação representando 2 desvios-padrão acima e abaixo da média.

Obtendo-se o nível sérico de testosterona total matinal pode-se diagnosticar a diminuição da testosterona em pacientes infectados pelo HIV.

Dados laboratoriais de follow up incluem a medição de FSH/LH e níveis de prolactina. Como homens infectados pelo HIV podem ter nível de globulina transportadora de hormônios esteróides (SHBG) aumentado, níveis de testosterona biodisponíveis ou livres podem ser indicadores mais precisos do hipogonadismo, especialmente em casos questionáveis.

Homens infectados pelo HIV também mostram uma perda de androgênios adrenais. Honore cols compararam homens com infecção pelo HIV (N=14) e homens com AIDS (N=9) com pacientes doentes, não infectados pelo HIV, internados em uma unidade de tratamento intensivo. Ambos os grupos mostraram redução na excreção dos metabólitos dos androgênios adrenais, sugerindo que pacientes HIV e com AIDS tiveram redução nos androgênios adrenais similar aos pacientes com outras doenças sistêmicas.

Num estudo de Grinspoon e cols, foi verificado que níveis de testosterona livre foram baixos em todas as amostras (8.9 ± 2.5 pg/mL). Em contraste, os níveis de testosterona total foram baixos em 60% (292 ± 150 ng/mL). Nem os níveis de testosterona livre nem os de testosterona total se correlacionaram com a porcentagem de peso corporal ideal, índice de massa corporal ou consumo calórico. Níveis séricos de SHBG foram aumentados em 20% em todas as amostras e em 38% dos pacientes que demonstraram nível normal de testosterona total, porém testosterona livre baixa. Níveis de FSH foram aumentados em 30% nas amostras do estudo. Níveis de prolactina foram aumentados em 20% dos pacientes, sendo que um deles teve elevação simultânea dos níveis de gonadotropinas.

VI – TRATAMENTO

O objetivo da reposição hormonal com androgênios em homens com hipogonadismo é restaurar ou normalizar as características sexuais secundárias (barba, pêlos corporais, genitália externa) e o comportamento sexual masculino.

O uso da testosterona como um potente agente anabólico produziu resultados positivos tanto nos pacientes HIV positivos com hipogonadismo como nos pacientes completamente saudáveis. Por exemplo, homens hipogonádicos em terapia com testosterona mostraram aumento de peso, de massa gorda e ganho muscular.

Reposição de testosterona pode também melhorar a função cognitiva e humor. Durante um estudo de homens hipogonádicos tratados com testosterona intramuscular, 17% relataram sintomas de fadiga enquanto recebiam a terapia, que aumentou para 79% durante retirada do androgênio. Estes sintomas melhoraram com a reposição transdérmica, ocorrendo em apenas 10% dos pacientes. Depressão também diminuiu significativamente.

O tratamento do hipogonadismo relacionado à AIDS, com androgênios, forneceu resultados dependendo da preparação, dose, frequência e via de administração.

Estudos mostraram melhora na massa muscular, tamanho muscular, ganho de peso e melhora da depressão, usando testosterona ou análogos.

VI.1 - INJEÇÃO INTRAMUSCULAR

Injeções de depósito intramuscular de testosterona em um veículo à base de água são uma forma freqüente de reposição androgênica. Ésteres comumente usados incluem enantato ou cipionato. O éster propionato parece ter uma menor meia-vida e requer injeções mais freqüentes.

Esta via de administração garante uma rápida reposição de testosterona para o paciente e a droga não é cara. Injeções intramusculares são de longa duração e não são hepatotóxicas nas doses de reposição.

Um problema significativo com esta forma de tratamento é o pico suprafisiológico de concentração de testosterona, encontrada nas primeiras 24 a 48 horas após injeção, seguido de uma queda gradual, geralmente para níveis subfisiológicos, pelas semanas seguintes. Não há variação circadiana na absorção e os efeitos clínicos podem flutuar com os níveis de testosterona séricos.

A dose ótima parece ser 200 mg IM de enantato de testosterona a cada 10 dias a 2 semanas. Se sintomas ocorrerem com níveis flutuantes, deve ser substituído por 100 a 150 mg a cada 7 a 10 dias. Aumentando a dose, pode-se prolongar o intervalo entre as injeções, mas acentuam-se os picos e os platôs. Homens mais velhos com sintomas de hiperplasia prostática benigna devem iniciar tratamento com dose mais baixa.

A metiltestosterona deve ser evitada por estar associada a carcinoma hepático. A oxandrolona tem baixa atividade androgênica, estando seu uso restrito aos pacientes com síndrome consuptiva, baixa sintomatologia sugestiva de hipogonadismo e diagnóstico laboratorial inconclusivo.

Injeções intramusculares podem ser dolorosas, especialmente em pacientes consumidos.

VI.2 - SISTEMA TRANSDÉRMICO

A absorção de drogas através da via transdérmica oferece várias vantagens. O estrato córneo da epiderme pode agir como um reservatório, controlando a difusão através da derme para o plexo capilar.

A perfusão através da pele é rápida, e variações no tempo normalmente não afetam a taxa de absorção.

A pele oferece uma área potencialmente ampla, a absorção da droga é constante e aplicações transdérmicas são indolores. A absorção através da pele evita o efeito de primeira passagem pelo fígado.

Em geral, problemas com sistemas transdérmicos incluem a garantia de absorção adequada, controle da taxa de absorção para a circulação e determinação do tempo necessário de aplicação. Além disso, aplicações tópicas podem ser irritantes ou alérgicas para a pele.

Após aproximadamente um mês de uso do sistema transdérmico, amostras sanguíneas matinais devem ser colhidas para determinar o nível de testosterona total. Se níveis adequados não forem encontrados após dois meses, outra forma de terapia deve ser tentada.

VI.3 - AGENTES ORAIS

Administração oral de testosterona, geralmente, não é uma opção. A testosterona é rapidamente metabolizada e inativada pelo fígado, e a administração oral requer uso freqüente de altas doses durante o dia.

Muitos autores sugerem o uso de testosterona quimicamente alterada, geralmente adicionando-se um radical alquil no grupamento 17 \pm . Muitos derivados alquilados da testosterona demonstraram hepatotoxicidade, causando colestase hepática e carcinoma hepático.

VII – DISCUSSÃO

Várias anormalidades endócrinas foram relatadas em indivíduos infectados pelo HIV, dentre elas o hipogonadismo correlacionado com depleção linfocítica e perda de peso.

É importante diagnosticar o hipogonadismo em homens infectados pelo HIV, pois a terapia de reposição fisiológica de testosterona tem demonstrado resultar em aumento da massa corporal e do peso, além de melhorar a qualidade de vida desta população. Outros benefícios importantes incluem a melhora da depressão. A terapia para hipogonadismo deve ser uma rotina no tratamento da síndrome consuptiva. Num estudo realizado por Grinspoon e cols, dos homens com síndrome consuptiva estudados, 19% tinham hipogonadismo, avaliados pelos níveis de testosterona livre. Em estudos conduzidos em 1995 e 1996, usando o mesmo teste de testosterona, esse índice foi de 50% aproximadamente.

Em estudos anteriores, o hipogonadismo tinha sempre uma natureza secundária, relacionada com disfunção pituitária ou hipotalâmica. Em contraste, o hipogonadismo primário tem sido sugerido em alguns estudos, pelo aumento dos níveis de gonadotropinas. Mecanismos potenciais do hipogonadismo hipogonadotrópico em homens infectados pelo HIV incluem desnutrição, doença grave, medicações ou um efeito específico do HIV na glândula pituitária ou no hipotálamo.

Homens com AIDS vivenciam hipogonadismo com bastante freqüência. Aqueles mais consumidos ou com grande perda de peso apresentam quedas agudas nos níveis de testosterona.

Com o advento do uso de terapia antiretroviral combinada e também a seleção de cepas virais do HIV resistentes aos antiretrovirais, cada vez mais se faz necessário o uso de terapia antiretroviral altamente potente (HAART).

O uso prolongado dos antiretrovirais e principalmente o uso de Inibidores da Protease, são capazes de desenvolver, mesmo sem doença avançada, alterações endócrinas e metabólicas, e em especial nos homens o hipogonadismo se faz presente, com quadro clínico muitas vezes associado a outras alterações.

Quanto mais avançada a infecção pelo HIV, maior o tempo de uso das drogas antiretrovirais e outras utilizadas para a profilaxia e/ou tratamento de infecções oportunistas. Com isso, maior a prevalência do hipogonadismo em homens que se encontram nesta situação.

A Síndrome Consuptiva (“Waisting Syndrome”) por si já é capaz de aumentar a prevalência de hipogonadismo em homens, e os seus sinais e sintomas já são bem documentados e podem sugerir através de seus sinais e sintomas um diagnóstico clínico bem definido.

Infecções oportunistas podem causar lesões diretas e irreversíveis nos testículos, fazendo com que o hipogonadismo se estabeleça, mesmo precocemente, de maneira irreversível.

Experiências com homens hipogonádicos sem infecção pelo HIV sugerem que benefícios podem ser alcançados com reposição de testosterona.

É razoável considerar tratamento com reposição em homens HIV em franco hipogonadismo. Estes são os que estão dois desvios-padrão abaixo da média, geralmente menor que 275 ng/dL.

Como o nível de SHBG está, na maioria das vezes, aumentado nos homens infectados pelo HIV deve ser considerado a reposição com testosterona nos que são sintomáticos e têm níveis de testosterona baixos.

Existem dados preliminares que sugerem que altas doses de testosterona, usada primariamente por seus efeitos anabólicos, pode ser útil em homens infectados pelo HIV com síndrome consuptiva.

A doença pelo HIV se manifesta por uma gama de problemas clínicos. Embora estudos clínicos definitivos sejam insuficientes, oferecer reposição com testosterona para homens hipogonádicos é um caminho no qual pode-se melhorar a qualidade de vida e potencialmente ajudar na manutenção da massa muscular corporal.

Mais estudos clínicos devem ser conduzidos para delinear a utilidade dessas intervenções.

VIII - CONCLUSÕES

1- A terapia antiretroviral deve ser iniciada, sempre que possível, mais tardiamente, respeitando-se os critérios clínicos e laboratoriais, para que se evite não só a resistência viral, mas também o aparecimento precoce de complicações endócrinas e metabólicas decorrentes desta mesma terapia.

2- O conhecimento do potencial tóxico de cada antiretroviral é de fundamental importância na escolha de um esquema adequado para que se possa introduzir uma terapia potente com uma boa adesão, que tenha uma durabilidade de resposta prolongada e que suas complicações não impliquem em alterações indesejáveis.

3- Os médicos devem estar bem familiarizados e conhecer profundamente os esquemas de combinação de drogas antiretrovirais, tendo em vista a interação medicamentosa entre os mesmos e outras drogas usadas para qualquer tipo de tratamento.

4- O hipogonadismo deve estar sempre sendo investigado, desde o início do acompanhamento de homens infectados pelo HIV, afim de que se possa minimizar os sintomas indesejáveis, principalmente na manutenção da massa muscular e densidade óssea.

5- Finalmente, a reposição hormonal de testosterona, por via intramuscular, deve ser introduzida tão logo o diagnóstico do hipogonadismo seja esclarecido, e a sua monitorização de forma freqüente, a fim de garantir um aumento na qualidade de vida desses homens e a manutenção da terapia antiretroviral adequada.

IX – BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

1. BAIN, J. Male hypogonadism. *Comp Ther* 92:17-24 1983.

2. BARTLETT, J. Protease inhibitors for HIV infection. *Ann Intern Med*, v.124, p.1039-50, 1996.
3. BARTLETT, J. Drugs: Guide to Information. In: *Medical Management of HIV Infection 2002-2003*. Disponível no website do Serviço de Aids da Universidade Johns Hopkins (<http://hopkins-aids.edu>). Acessada em 18/05/2004.
4. BARTLETT, J.G.; GALLANT, J.E. *Medical Management of HIV Infection*. John Hopkins University, 2003-2004.
5. BHASIN, S. Androgen treatment of hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 74:1221-5 1992.
6. BHASIN, S.; STORER, T.W.; ASBEL-SETHI, N. et al Effects of testosterone replacement with a nongenital, transdermal system, Androderm, in human immunodeficiency virus-infected men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3155-62 1998.
7. COFRANCESCO, J.; WHALEN, J.J.; DOBS, A.S. Testosterone Replacement Option for HIV-Infected Men. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 16(4):254-65, 1997 Dec 1 .
8. DEEKS, S.. Optimizing antiretroviral therapy. Disponível no website do Medscape-HIV/AIDS (<http://www.hiv.medscape.com>). Acessada em 02/04/2004.
9. DHHS PANEL ON CLINICAL PRACTICES FOR TREATMENT OF HIV INFECTION. Guidelines for use of antiretroviral agentes in HIV-infected adults and adolescents. January 28,2004. Disponível no website do HIV/AIDS Treatment Information Service (<http://www.hivatis.org>). Acessada em 06/04/2004.
10. DOBS, A.S.; DEMPSEY, M.A.; LADENSON, P.W.; POLK, B.F. Endocrine disorders in men infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med* 84:611-6 1988.
11. DOBS, A.S.; WAHLSTROM, J.T. Acute and long-term effects of AIDS and Injection drug use on gonadal function. *J Acquir Immune Defic Syndr* 25 Suppl1:S27-36 2000.
12. ERB, P.; BATTEGAY, M.; ZIMMERLI, W. et al. Effect of antiretroviral therapy on viral load, CD4 cell count and progression to acquired immunodeficiency syndrome in a community human immunodeficiency virus–infected cohort. *Arch. Intern. Med*, n. 160, p. 1134-40, 2000.

13. FAUCI, A.S. et al. Harrison- Medicina Interna Volume 2. 14ªed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2967p, 1998.
14. GRINSPOON, S. et al. Prevalence of Hypogonadism among Men with Weight Loss Related to Human Immunodeficiency Virus Infection Who Were Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis* 31(5):1240-4, 2000 Nov.
15. GRINSPOON, S. et al Effects of Hypogonadism and Testosterone Administration on Depression Indices in HIV-Infected Men. *J Clin Endocrinol Metab* 85(1):60-5, 2000 Jan.
16. GRINSPOON, S.; CORCORAN, C.; LEE, K. et al Loss of lean body and muscle mass correlates with androgen levels in hypogonadal men with acquired immunodeficiency syndrome and wasting. *J Clin Endocrinol Metab* 81:4051-8 1996.
17. GRINSPOON, S.; CORCORAN, C. ANDERSON, E. et al Sustained anabolic effects of long-term androgen administration in men with AIDS wasting. *Clin Infect Dis* 28:634-6 1999.
18. GRINSPOON, S.; CORCORAN, C. The use of testosterone in the AIDS wasting syndrome. *AIDS Clin Care* 11(4): 25-6, 33-4 1999 Apr.
19. GRINSPOON, S. et al Effects of androgen administration on the growth hormone-insulin-like growth factor I axis in men with acquired immunodeficiency syndrome wasting. *J Clin Endocrinol Metab* 83(12):4251-6 1998 Dec.
20. HADIGAN, C.; CORCORAN, C.; STANLEY, T. et al Fasting hyperinsulinemia in HIV-infected men: relationship to body composition, gonadal function and protease-inhibitor use. *J Clin Endocrinol Metab* 85:35-41 2000.
21. HELLERSTEIN, M. et al Effects of Nandrolone Decanoate Therapy in Borderline Hypogonadal Men with HIV-Associated Weight Loss. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 20(2):137-46 1999.
22. HONOUR, J.W.; SCHNEIDER, M.A.; MILLER, R.F. Low adrenal androgens in men with HIV infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *Hormone Res* 44:35-9 1995.
23. LAUDAT, A.; BLUM, L. GUECHOT, J. et al Changes in systemic gonadal and adrenal steroids in asymptomatic human immunodeficiency virus-infected men: relationship with CD4 cell counts. *Eur J Endocrinol* 133:418-24 1995.

24. RABKIN, J.G.; RABKIN, R.; WAGNER, G.J. Testosterone treatment of clinical hypogonadism in patients with HIV/AIDS. *INT J STD AIDS* 8(9):537-45 1997 Sep.

25. RAFFI, F.; BRISSEAU, J.; PLANCHON, B. et al Endocrine function in 98 HIV-infected patients: a prospective study. *AIDS* 5:279-33 1991.

26. RESKO, J.A.; EIK-NES, K.B. Diurnal testosterone levels in peripheral plasma of human male subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 26:573-6 1996.

27. WAGNER, G.J.; RABKIN, J.G. Testosterone therapy for clinical symptoms of hypogonadism in eugonadal men with AIDS. *Int J STD AIDS* 9(1):41-4 1998 Jan.

28. WILSON, J.D.; FOSTER, D.W. eds *Williams textbook of endocrinology* 8th ed Philadelphia: WB Saunders, 1992.

CADERNOS BRASILEIROS DE MEDICINA

ISS 0103 - 4839
ISSN (EDIÇÃO ELETRÔNICA) - 1677-7840
Edição Especial - janeiro de 2006

EDITOR

Mário Barreto Correa Lima

EDITOR ADJUNTO

Rogério Lorena de Oliveira

CONSELHO EDITORIAL

Antônio Carlos Ribeiro Garrido Iglesias (Cirurgia Geral)
Azor José de Lima (Pediatria)
Maria da Cunha Gomes (Medicina Familiar e Comunitária)
Maria Adelaide Andrade Dancour (Reumatologia)
Roseland Schmidt Rondon (Gastroenterologia)
Carlos Eduardo Brandão Mello (Gastroenterologia)
Carlos Alberto Basílio de Oliveira (Anatomia Patológica)
Maurício Celidônio Yelpe (Medicina Interna)
Mário Luiz Pellon Santos Moreira (Psiquiatria)
Marília de Abreu Silva (Infectologia)
Paulo Couto (Ortopedia)
Pietro Novellino (Cirurgia Geral)
Nelson Salém (Fisiatria)
Mair Simão Nigri (Cardiologia)
Maria Lúcia Elias Pires (Endocrinologia)
Terezinha de Jesus Agra Belmonte (Endocrinologia Infantil)
Sérgio Arthur Furtado Machado (Parasitologia)
Carlos Modesto Solano (Cirurgia Gastroenterológica)
Maria Cecília da Fonseca Salgado (Reumatologia)

ORGANIZAÇÃO

Lucas Pereira Jorge de Medeiros
Regina Maria Papais Alvarenga

ASSISTÊNCIA ADMINISTRATIVA

Jorge Antônio de Melo Sant'Ana
Mário Ferreira
Mauricio Pedrosa da Silva
Pedro Antonio André da Costa
Vagner Miranda Vieira da Cunha

PROJETO GRÁFICO E DIAGRAMAÇÃO

Eduardo Vilarin