



Revista HCPA

ISSN 0101-5575



Fundação Médica
do Rio Grande do Sul

Fundação de Apoio ao
Hospital de Clínicas de Porto Alegre

REVISTA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE E
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

VOLUME 24 (2/3)

EDITORIAL

Atualização 03
Sandra Pinho Silveiro

ARTIGOS ORIGINAIS

Perfil epidemiológico dos pacientes com
tumores malignos de boca submetidos à
radioterapia no Hospital de Clínicas de
Porto Alegre 05
Luhana Gedoz, Paula Luce Bohrer, Lauro Gilberto Nunes
da Rosa

Reação adversa a medicamentos em
pediatria: casos relatados ao programa
de farmacovigilância do Hospital de
Clínicas de Porto Alegre 10
Roberta Pereira Veiga, Thalita Jacoby, Isabela Heineck

ARTIGOS DE REVISÃO

Linfomas não-Hodgkin em portadores da
síndrome de imunodeficiência adquirida 18
Lina Barbosa Cassol, Sérgio Jobim de Azevedo

Disfunção endotelial na resistência à
insulina e diabetes melito: efeitos do
exercício 28
Carlos Alberto da Silva, Jorge Pinto Ribeiro, Waldomiro
Carlos Manfroi

Terapia hormonal e doenças
cardiovasculares: revisão de ensaios
clínicos randomizados atuais 38
Valéria Centeno de Freitas, Marco Antônio Rodrigues Tor-
res, Waldomiro Carlos Manfroi

Dislipidemia em adolescentes 45
Nêmore Moraes Cabistani, Waldomiro Carlos Manfroi

Aspectos clínicos e moleculares do *Maturity-
Onset Diabetes of the Young (MODY)* 51
Nicole Campagnolo, Pablo Folha Dallapicola, Nádia
Murussi, Luís Henrique Canani, Jorge Luiz Gross, Sandra
Pinho Silveiro

IMAGENS DIAGNÓSTICAS

Síndrome de Cushing 60
Nicole Campagnolo, Patrícia Borchardt Bolson, Brenda
Oliveira da Silva, Tiago Schuch, Jorge Luiz Gross

RELATO DE CASO

Aneurisma de artéria mesentérica superior 62
Nicole Campagnolo, Ricardo Bocchese Paganella, Caro-
lina Mancuso Staphenhorst, Adamastor Humberto Pereira

SEÇÃO ANATOMOCLÍNICA

Mulher de 56 anos interna por dor
torácica e sofre parada cardíaca 65
Gilberto Friedman, Letícia P. Luz, Marcelle Reesink Cerski,
Tania Weber Furlanetto

GRAND-ROUND

Ressuscitação cardiorrespiratória 70
Sílvia Regina Rios Vieira, Janete Salles Brauner

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO 84

GUIDELINES FOR MANUSCRIPT
SUBMISSION 90

Revista HCPA - Volume 24 (2/3) - Agosto/Dezembro 2004

International Standard Serial Numbering (ISSN) 0101-5575
Registrada no Cartório do Registro Especial de Porto Alegre sob nº 195 no livro B, n. 2
Indexada no LILACS

A correspondência deve ser encaminhada para: Editor da Revista HCPA - Largo Eduardo Zaccaro Faraco - Rua Ramiro Barcelos, 2350
90035-903 - Porto Alegre, RS - Tel. +55-51-3332-6840 - www.hcpa.ufrgs.br

**REVISTA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE E
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

Este periódico é um órgão de divulgação científica e tecnológica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, área hospitalar e de saúde pública para a Faculdade de Medicina e a Escola de Enfermagem da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

A REVISTA HCPA É PRODUZIDA E DISTRIBUÍDA SOB A RESPONSABILIDADE DA FUNDAÇÃO MÉDICA

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Presidente:
Prof. SÉRGIO PINTO MACHADO

Vice-Presidente Médico:
Prof. AMARILIO VIEIRA DE MACEDO NETO

Vice-Presidente de Administração:
Prof. FERNANDO ANDREATTA TORELLY

Coordenadora do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação:
Profa. NADINE CLAUSELL

Coordenadora do Grupo de Enfermagem:
Profa. ANA MARIA MULLER DE MAGALHÃES

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Reitor:
Prof. JOSÉ CARLOS FERRAZ HENNEMANN

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Diretor:
Prof. MAURO ANTONIO CZEPIELEWSKI

ESCOLA DE ENFERMAGEM DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Diretora:
Profa. IDA DE FREITAS XAVIER

REVISTA HCPA - EXPEDIENTE

Editora:
Profa. Sandra Pinho Silveiro

Editores Anteriores:
Prof. Nilo Galvão - 1981 a 1985
Prof. Sérgio Menna Barreto - 1986 a 1992
Prof. Luiz Lavinsky - 1993 a 1995
Prof. Eduardo Passos - 1996 a 2003

Comissão Editorial Nacional:

Prof. Alceu Migliavacca (RS)
Prof. André F. Reis (SP)
Profa. Carisi Polaczyk (RS)
Prof. Claudio Kater (SP)

Prof. Elvino Barros (RS)
Profa. Helena von Eye Corleta (RS)
Prof. Hugo Oliveira (RS)
Profa. Joiza Lins Camargo (RS)
Prof. Jorge Luiz Gross (RS)
Prof. José Roberto Goldim (RS)
Prof. Leandro Ioschpe Zimerman (RS)
Prof. Luís Henrique Canani (RS)
Prof. Luiz Roberto Stigler Marczyk (RS)
Prof. Marcelo Goldani (RS)
Profa. Nadine Clausell (RS)
Prof. Sérgio Pinto Ribeiro (RS)
Profa. Themis Reverbel da Silveira (RS)

Comissão Editorial Internacional:

Prof. Décio Eizirik (Bélgica)
Prof. Gilberto Velho (França)

Coordenadora do GPPG

Profa. Nadine Clausell

Apoio Administrativo:

Rosa Lúcia Vieira Maidana

Indexação/Índice:

Romilda A. Teofano

Revisão de textos:

Scientific Linguagem/Editora Fractal

Edição eletrônica:

Isabel Kubaski

Impressão:

Calábria Artes Gráficas (600 exemplares)

Revista HCPA / Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. - Vol. 1, n. 1 (1981) - . - Porto Alegre : Fundação Médica do Rio Grande do Sul, 1981- . .
---v.

Quadrimestral.

Algumas edições têm os títulos: Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre; ou Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Disponível online a partir de 2002 no endereço
<http://www.hcpa.ufrgs.br/Default.asp?Acao=Institucional&codigoopcao=870&pagina=317&GSysCodigoConexao=>
ISSN 0101-5575

1. Medicina 2. Periódico I. Hospital de Clínicas de Porto Alegre II. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

Revista HCPA - Volume 24 (2/3) - Agosto/Dezembro 2004
International Standard Serial Numbering (ISSN) 0101-5575
Registrada no Cartório do Registro Especial de Porto Alegre sob nº 195 no livro B, n. 2
Indexada no LILACS

A correspondência deve ser encaminhada para: Editor da Revista HCPA – Largo Eduardo Zaccaro Faraco – Rua Ramiro Barcelos, 2350
90035-903 – Porto Alegre, RS – Tel. +55-51-3332-6840 – www.hcpa.ufrgs.br

ATUALIZAÇÃO

A partir da publicação deste volume acoplado, estamos garantindo a pontualidade e a periodicidade da *Revista HCPA*, que passa a circular no prazo correto. Para tal, contamos com a contribuição valiosa dos Serviços de Cardiologia, Oncologia, Endocrinologia, Cirurgia Vasculiar, Controle de Infecção Hospitalar e da Unidade de Estomatologia. Também foi indispensável o empenho da equipe de apoio administrativo e dos serviços de revisão e editoração.

Conforme a meta da revista e na dependência da manutenção da periodicidade, a próxima etapa será a sua avaliação para inclusão no SciELO, tornando-se, dessa forma, automaticamente indexada no PubMed.

A página do HCPA oferece um link com as informações necessárias aos autores. Assim, continuamos convidando os professores, contratados e alunos dos diferentes setores para divulgarem sua produção científica junto à *Revista*.

Sandra Pinho Silveiro
Editora

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES COM TUMORES
MALIGNOS DE BOCA SUBMETIDOS À RADIOTERAPIA NO
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF PATIENTS SUBMITTED TO RADIOTHERAPY
TREATMENT FOR MALIGNANT TUMORS OF THE ORAL CAVITY AT HOSPITAL
DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Luhana Gedoz¹, Paula Luce Bohrer², Lauro Gilberto Nunes da Rosa³

RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar o perfil epidemiológico dos pacientes submetidos a tratamento radioterápico para tumores malignos de boca no Serviço de Radioterapia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Para tal, foram analisados 1.418 prontuários, compreendendo todos os pacientes tratados no Serviço de Radioterapia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre desde o início de seu funcionamento (março de 2001 a junho de 2003). Desses, 46 realizaram radioterapia para tumores de boca. Foram analisados os seguintes parâmetros: sexo, idade, localização anatômica, diagnóstico histopatológico, classificação tumor-nodo-metástases, estadiamento, hábitos de risco (fumo e álcool), presença de metástase cervical, tratamento prévio e associação de tratamentos. Do total de 46 pacientes, 78,26% eram do sexo masculino e 21,74% do sexo feminino; a média de idade dos pacientes foi de 54,23 anos. A localização anatômica de maior prevalência foi a língua, com 47,82% dos casos, seguida das amígdalas, com 21,74% dos casos, e do assoalho de boca e do palato mole, ambos com 10,86% dos casos. O diagnóstico histopatológico mais comum foi o de carcinoma epidermóide, em 86,95% dos casos; 76,08% dos tumores apresentavam estadiamento IV. Em relação às modalidades de tratamento, 41,3% dos pacientes receberam, além da radioterapia, quimioterapia, e 43,4% receberam a radioterapia após o tratamento cirúrgico. Observou-se que a radioterapia atua como tratamento complementar para tumores malignos de boca, sendo, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, indicada principalmente em casos com estadiamento IV e em associação com quimioterapia ou cirurgia.

Unitermos: Radioterapia, tumores malignos, cavidade bucal.

ABSTRACT

This study aims to evaluate the epidemiological profile of patients who underwent radiotherapy treatment for malignant tumors of the oral cavity at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil. A total of 1,418 records were analyzed, accounting for the number of patients treated at the radiotherapy unit of Hospital de Clínicas de Porto Alegre within March 2001 and June 2003. Of these, 46 underwent radiotherapy treatment for oral cavity tumors. The following parameters were analyzed: sex, age, anatomical site, histopathological diagnosis, tumor-node-metastasis, staging, risk habits (smoke and alcohol), cervical metastasis, previous treatment and association of treatments. From the total of 46 patients, 78.26% were male and 21.74%

¹ Cirurgiã-dentista, Mestranda em Patologia Bucal, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

² Cirurgiã-dentista, Mestre em Patologia Bucal, Faculdade de Odontologia, UFRGS, Porto Alegre, RS.

³ Doutor em Estomatologia. Chefe, Unidade de Estomatologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS.

Correspondência: Av. Cauduro, 57/102, Bairro Bom Fim, 90035-110, Porto Alegre, RS. Fone: (51) 3316-8799, 3316-5478. E-mail: luhanag@yahoo.com.br.

female; the mean age was 54.23 years. The most prevalent anatomical site was the tongue (47.82%), followed by tonsils (21.74%) and floor of the mouth and soft palate, both with 10.86% of the cases. The most common histopathological diagnosis was epidermoid carcinoma (86.95%) and 76.08% of the tumors were in stage IV. In relation to treatment modalities, 41.3% of patients underwent, besides radiotherapy, chemotherapy; and 43.4% underwent radiotherapy after surgical resection of tumors. To conclude, radiotherapy is a complementary treatment to malignant tumors of the oral cavity. In the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, it is mainly used in cases of stage IV tumors and in association with chemotherapy and surgery.

Key words: Radiotherapy, malignant tumors, oral cavity.

INTRODUÇÃO

O câncer de boca é a oitava neoplasia mais prevalente no Brasil. O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou para 2003 o surgimento de 10.635 novos casos de câncer bucal. Cerca de 95% das neoplasias malignas da boca são carcinomas espinocelulares. A principal modalidade de tratamento para esses tumores é a cirurgia, pela erradicação completa do tumor. Porém, em alguns casos, é necessário o emprego da radioterapia e da quimioterapia.

A radioterapia começou a ser utilizada para o tratamento de neoplasias de cabeça e pescoço na década de 1950 (1), com o objetivo de erradicar o tumor com um efeito adverso mínimo nos tecidos normais vizinhos. No entanto, um certo grau de injúria aos tecidos normais é esperado, especialmente nas células do epitélio da cavidade bucal, que apresentam uma alta atividade mitótica (2). As complicações bucais mais comuns decorrentes da radiação são mucosite (figura 1), mudanças qualitativas e quantitativas na saliva, cárie de radiação (figura 2), diminuição da mobilidade muscular, edema, alterações na vascularização e osteoradionecrose (3-5). A severidade dessas complicações está relacionada com o tipo e extensão do tumor, tipo e extensão do tratamento e condições bucais do paciente (6). Além disso, fatores biológicos desconhecidos do paciente desempenham papel fundamental nas respostas e apresentam diferenças em cada paciente (7).

Em consequência de, nos últimos anos, a radioterapia estar sendo mais empregada para o tratamento das neoplasias de cabeça e pescoço, faz-se necessário o conhecimento do perfil dos pacientes que são submetidos a essa modalidade de tratamento, com o intuito de minimizar os efeitos secundários induzidos pela radiação ionizante. Sendo assim, o objetivo desse estudo foi avaliar o perfil epidemiológico dos pacientes submetidos ao tratamento radioterápico para tratamento das neoplasias malignas da boca, no Serviço de Radioterapia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).



Figura 1. Aspecto clínico da mucosite.



Figura 2. Aspecto clínico da cárie de radiação.

MATERIAIS E MÉTODOS

A metodologia do estudo consistiu na análise de prontuários da Unidade de Radioterapia do HCPA. Foram analisados 1.418 prontuários, compreendendo todos os pacientes tratados no Serviço de Radioterapia do HCPA desde o início de seu funcionamento,

PACIENTES SUBMETIDOS À RADIOTERAPIA NO HCPA

março de 2001 a junho de 2003. Do total de pacientes submetidos à radioterapia do HCPA, 46 (3,24%) realizaram tratamento radioterápico para neoplasias de boca. Foram analisados os seguintes parâmetros: sexo, idade, localização anatômica, diagnóstico histopatológico, tumor-nodo-metástases (TNM), tratamento prévio e associação de tratamentos, hábitos de risco (tabaco e álcool) e metástase cervical, os quais foram anotados em uma planilha do programa Microsoft Excel®. Os resultados foram apresentados sob a forma de gráficos e tabelas em valores percentuais.

RESULTADOS

A média de idade dos pacientes foi de 56,24 anos (8-80 anos).

A língua foi a localização anatômica mais freqüentemente acometida, em 47,82%, seguida das amígdalas, em 21,74% (figura 3).

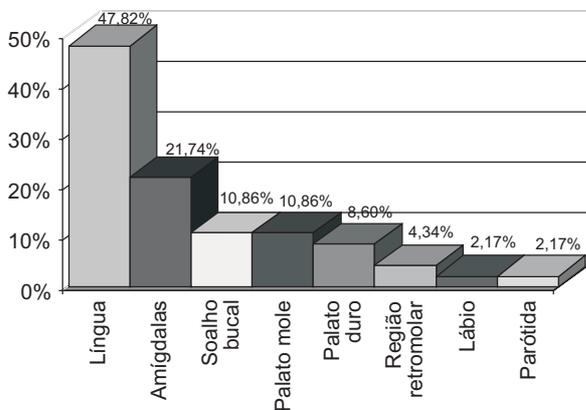


Figura 3. Distribuição das freqüências em relação à localização anatômica. Fonte: Pacientes atendidos na Unidade de Radioterapia do HCPA. Porto Alegre, 2003.

O carcinoma epidermóide foi o diagnóstico histopatológico mais freqüente, em 86,95% dos casos, sendo que os demais diagnósticos se apresentaram com a mesma freqüência (2,17%) (figura 4).

O estadiamento IV foi o mais encontrado, em 76,08% dos casos, seguido do estadiamento III, em 6,52% dos casos (figura 5).

Dos pacientes submetidos à radioterapia no HCPA,

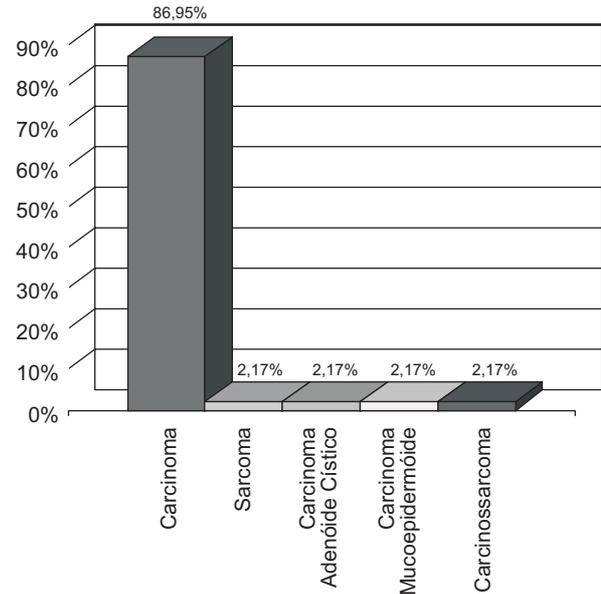


Figura 4. Distribuição das freqüências em relação ao diagnóstico anatomopatológico. Fonte: Pacientes atendidos na Unidade de Radioterapia do HCPA. Porto Alegre, 2003.

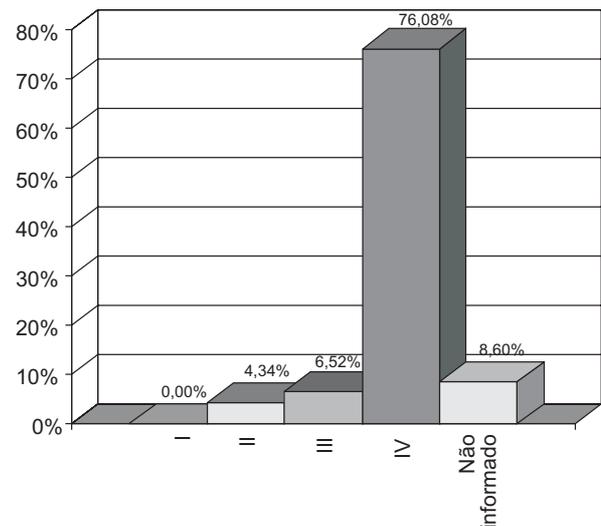


Figura 5. Distribuição das freqüências em relação ao estadiamento. Fonte: Pacientes atendidos na Unidade de Radioterapia do HCPA. Porto Alegre, 2003.

41,30% receberam, além dessa, quimioterapia, e 43,47% realizaram cirurgia para ressecção do tumor e radioterapia como tratamento complementar (figura 6).

Em mais da metade dos casos (52,17%), havia presença de metástases tumorais (figura 7).

Com relação aos hábitos de risco, cerca de 63,04% dos pacientes eram tabagistas e 52,17% eram etilistas (figura 8).

DISCUSSÃO

A análise dos prontuários foi realizada no Serviço de Radioterapia do HCPA, a partir de um arquivo digital. É importante salientar que, com relação a al-

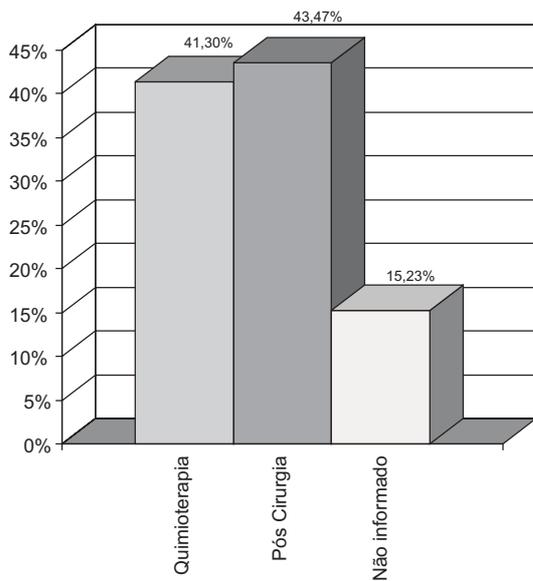


Figura 6. Distribuição das frequências em relação ao tratamento. Fonte: Pacientes atendidos na Unidade de Radioterapia do HCPA. Porto Alegre, 2003.

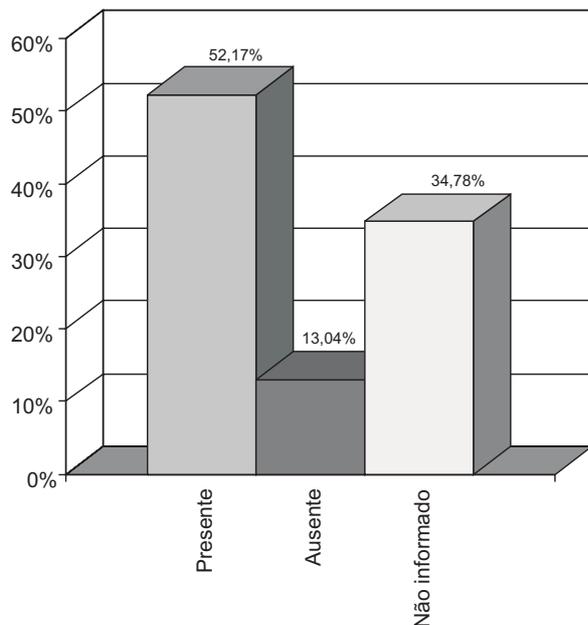


Figura 7. Distribuição das frequências em relação às metástases cervicais. Fonte: Pacientes atendidos na Unidade de Radioterapia do HCPA. Porto Alegre, 2003.

guns parâmetros avaliados, houve uma dificuldade para o estabelecimento dos resultados, devido ao preenchimento incompleto das fichas de alguns pacientes. Para a realização de estudos epidemiológicos, é fundamental um preenchimento completo dos prontuários, para que seja garantida a precisão das informações.

Atualmente, muitos centros de tratamento de câncer da região de cabeça e pescoço têm utilizado a radioterapia como uma modalidade terapêutica. Entretanto, na literatura consultada, não foram observados estudos epidemiológicos que descrevessem o perfil desses pacientes. Portanto, não há como estabelecer uma comparação com a literatura.

Devido às complicações bucais induzidas pelo tratamento radioterápico, é de extrema importância que o cirurgião-dentista conheça as características dos pacientes que recebem essa modalidade de terapêutica, com a finalidade de minimizar os efeitos imediatos e tardios da radioterapia, bem como melhorar a qualidade de vida do paciente.

Os resultados do presente estudo evidenciaram que a grande maioria dos pacientes com tumores malignos de boca tratados no Serviço de Radioterapia do HCPA (78,26%) eram do sexo masculino. Esses dados concordam com a literatura referente ao câncer bucal, em que os homens são mais acometidos (7,8). A média de idade dos pacientes foi de 54,2 anos, variando de 8 a 80 anos. A grande maioria dos pacientes es-

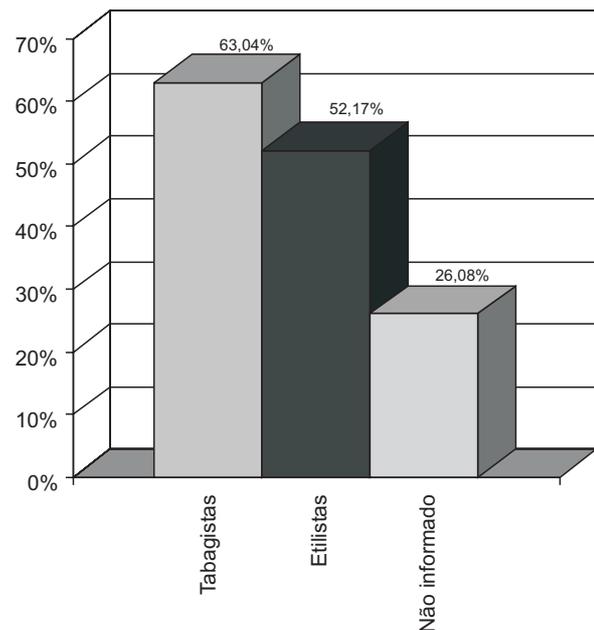


Figura 8. Distribuição das frequências em relação aos hábitos de risco. Fonte: Pacientes atendidos na Unidade de Radioterapia do HCPA. Porto Alegre, 2003.

tudados estava acima da quarta década de vida. No entanto, é importante ressaltar que a radioterapia foi utilizada no tratamento de tumores pediátricos em dois casos (4,34%).

O carcinoma epidermóide foi a neoplasia bucal mais freqüente, totalizando 86,95% dos casos, sendo que essa é a neoplasia maligna que mais acomete a boca (9). As regiões anatômicas mais freqüentemente acometidas pelos tumores malignos foram a língua, seguida pelas amígdalas, assoalho bucal e palato mole. Na maioria dos estudos, as amígdalas não são consideradas como uma localização anatômica pertencente à boca. Dessa forma, os registros de casos de câncer de boca nessa região não são relatados em estudos epidemiológicos do câncer bucal. O lábio inferior é uma região que ainda apresenta alta incidência de câncer bucal. Entretanto, neste estudo, constatou-se que apenas 2,7% dos casos apresentavam essa localização. Esse fato pode ser explicado pela maior facilidade de diagnóstico dessas lesões, o que ocasiona que o tratamento seja realizado mais precocemente e em centros de menor porte que o HCPA. Além disso, as lesões malignas de lábio são, na maioria dos casos, erradicadas cirurgicamente, sem a utilização da radioterapia. No entanto, é importante salientar que, de acordo com alguns autores, a incidência de câncer de lábio tem diminuído, em decorrência das campanhas de prevenção de câncer de boca e da difusão da utilização de filtros solares (7).

Da mesma forma que em estudos epidemiológicos de câncer bucal, considerou-se importante avaliar os hábitos de risco dos pacientes. Do total de pacientes, 63,04% eram tabagistas e 52,17% eram etilistas. Cabe ressaltar que cerca de 26,8% dos pacientes não apresentavam esses dados registrados no prontuário. Esses dados confirmam a associação do fumo e do álcool com o câncer de boca (10).

A radioterapia é utilizada, na maioria dos casos, associada com outras modalidades de tratamento. Esse fato foi confirmado neste estudo, uma vez que 43,47% dos pacientes receberam a radioterapia após o tratamento cirúrgico, pela presença de margens comprometidas ou pela presença de metástases cervicais. Além disso, 41,30% dos pacientes receberam associação da radioterapia com a quimioterapia. Essas condutas podem ser explicadas pelo fato de que 76,08% dos pacientes apresentavam tumores com estadiamento IV, ou seja, em estágio avançado, apre-

sentando dificuldade para ressecção cirúrgica, ou ainda, metástases.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos resultados deste estudo, é possível estabelecer um perfil para os pacientes que recebem tratamento radioterápico para tumores de boca no HCPA, facilitando assim a conduta do cirurgião-dentista no manejo desses pacientes. Sugere-se a realização de estudos posteriores, com uma amostra maior e, além disso, mais estudos em outros centros que utilizam a radioterapia no tratamento de tumores de boca.

REFERÊNCIAS

1. McLenna W. Some aspects of the problems of radionecrosis of the jaws. *Proc R Soc Med* 1955;48:1017-22.
2. Sonis ST. Oral complications of radiation therapy. In: Sonis ST, De Vita Jr VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer – Principles and practice of oncology*. 4.ed. New York: Lippincott; 1993. p. 2385-7.
3. Dib LL, Curi MM. Complicações orais na oncologia: atuação odontológica em pacientes portadores de câncer. Rio de Janeiro: Medsi; 1999.
4. Kowalski LP, Dip LL, Ikeda MK, Adde C. Prevenção, diagnóstico e tratamento do câncer bucal. São Paulo: Copyright; 1999. p. 441-54.
5. Rosa LN, Garrafa V. Atenção estomatológica aos pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço. In: Rosa LN, Garrafa V, Tommasi AF, Garrafa V. *Câncer bucal*. São Paulo: Medisa; 1980; p. 624-55.
6. Sonis ST, Fazio RC, Fang L. *Medicina oral*. Rio de Janeiro: Interamericana; 1985. p. 356-64.
7. Silverman Jr S. *Oral cancer*. 4.ed. Ontario: BC Decker; 1998.
8. Sawyer DR, Wood NK. Oral cancer – Etiology, recognition and management. *Dent Clin North Am* 1992;36(4):919-44.
9. Neville B, Damm D, Allen CM, Bouquot JE. *Patologia oral e maxilofacial*. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998.
10. Zavras AI, Douglass CW, Joshipura K, et al. Smoking and alcohol in the etiology of oral cancer: gender-specific risk profiles in the south of Greece. *Oral Oncol* 2001;37(1):28-35.

REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTOS EM PEDIATRIA: CASOS
RELATADOS AO PROGRAMA DE FARMACOVIGILÂNCIA DO
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

ADVERSE DRUG REACTION IN CHILDREN: CASES REPORTED TO THE
PHARMACOVIGILANCE PROGRAM AT HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO
ALEGRE

Roberta Pereira Veiga¹, Thalita Jacoby², Isabela Heineck³

RESUMO

Objetivo: Apresentar os resultados das avaliações das notificações de reações adversas a medicamentos ocorridas em pacientes internados em unidades pediátricas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de abril de 2002 a outubro de 2003.

Métodos: Por meio de um estudo retrospectivo, analisou-se o arquivo de notificações de reações adversas a medicamentos da Unidade de Assistência Farmacêutica, que contém os registros de casos suspeitos provenientes da busca ativa e notificação espontânea quanto aos dados relevantes dos pacientes, medicamentos envolvidos e sintomas. Foi utilizada análise descritiva com medidas de frequência e tendência central.

Resultados: No período, ocorreram 4.709 internações em unidades pediátricas e 113 registros de reações adversas a medicamentos: 59,3% em pacientes masculinos, 63,7% em pacientes da Unidade de Oncologia. A maioria das notificações foi feita por profissionais de farmácia por busca ativa (56,6%). A classe de medicamentos mais comumente envolvida foi a de anti-infecciosos (47,8%), e o órgão mais frequentemente afetado foi a pele e anexos (27,4%). As reações foram classificadas como definidas em 9,7% dos registros (algoritmo de Naranjo).

Conclusão: A maioria dos relatos foi proveniente da busca ativa. As classes de medicamentos mais envolvidas com reações adversas a medicamentos foram as mais prescritas para pacientes pediátricos. Os resultados em relação aos órgãos/sistemas mais afetados estão de acordo com os relatos da literatura.

Unitermos: Reação adversa a medicamentos, farmacovigilância, pacientes pediátricos.

ABSTRACT

Objective: To report the results of evaluations carried out on adverse drug reactions notifications of pediatric cases from Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil, within April 2002 and October 2003.

Methods: In a retrospective study, adverse drug reaction notifications filed in the Pharmaceutical Assistance Unit were analyzed. This file registers suspicious cases involving drug and symptoms proceeding from active surveillance and spontaneous notification. Descriptive statistics with measures of frequency and central tendency was performed.

Este estudo é resultado do trabalho de conclusão da disciplina de Estágio Curricular em Farmácia, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

¹ Farmacêutica.

² Farmacêutica bioquímica. Coordenadora do Programa de Farmacovigilância e Farmacêutica Executiva do Controle de Infecção Hospitalar, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), RS.

³ Doutora. Professora, Departamento de Produção e Controle de Medicamentos, Faculdade de Farmácia, UFRGS, Porto Alegre, RS.

Correspondência: Isabela Heineck, Faculdade de Farmácia, Av. Ipiranga, 2752, 90610-000, Porto Alegre, RS. E-mail: isabelah@farmacia.ufrgs.br.

Results: In the study period, 4,709 admissions to pediatric units and 113 registers of adverse drug reactions were recorded, 59.3% with males, 63.7% to the Oncology Ward. The majority of the notifications was made by pharmacy professionals through active surveillance (56.6%). The most implicated therapeutic group was of anti-infective drugs (47.8%) and the organ system most commonly affected was the skin (27.4%). The reactions had been classified as defined in 9.7% of the registers (Naranjo algorithm).

Conclusion: The majority of reports came from active surveillance. The most implicated therapeutic groups were those more prescribed to pediatric patients. The most commonly affected organs/systems were those more frequently reported in the literature.

Key words: Adverse drug reactions; pharmacovigilance; pediatric patients.

INTRODUÇÃO

Reações adversas a medicamentos (RAM) continuam sendo uma das maiores causas de morbimortalidade em pacientes hospitalizados (1,2). Estudos mostram que a incidência de RAM varia entre 1,5% e 35%, dependendo da definição de RAM, dos métodos de detecção (tipo de busca, notificação manual ou computadorizada), da patologia ou da classe do medicamento (3). Além disso, RAM encontram-se entre a 4ª e a 6ª causa de morte nos Estados Unidos (4), com custos anuais estimados entre US\$ 30 e 130 bilhões (1). O acompanhamento sistemático da ocorrência desses eventos proporciona aumento no número de notificações, dados mais completos sobre os casos e possibilita estimar incidências. Essas informações auxiliam no entendimento da extensão do problema e no desenvolvimento de estratégias para prevenção (1).

No desenvolvimento deste trabalho, RAM foram caracterizadas de acordo com a definição dada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA): “qualquer efeito nocivo, não intencional e indesejado de um medicamento observado com doses terapêuticas habituais em seres humanos para fins de tratamento, profilaxia ou diagnóstico”, definição que também é preconizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (2). Essa definição exclui falhas terapêuticas, envenenamento intencional ou acidental, abuso de drogas, efeitos adversos devidos a erros de administração ou não-cumprimento do tratamento.

Poucos estudos têm sido encontrados na literatura sobre RAM em pacientes pediátricos (5). Artigos apontam uma variação da incidência de efeitos adversos entre 4,5 e 9,8% (6). Não foram encontrados dados de levantamentos semelhantes realizados no Brasil. Kaushal et al. (7) confirmaram que a incidência de RAM é significativamente maior em pacientes pediátricos. E parece ser especialmente durante o primeiro ano de

vida, em terapias intensivas neonatais (6,8). Fatores como imaturidade fisiológica (8) e diferenças no metabolismo dos medicamentos estariam relacionadas a um aumento da susceptibilidade de reações a certos medicamentos (5).

Somente um terço dos medicamentos usados para tratamento de crianças tem sido estudado adequadamente e possui apropriada informação sobre o uso nessa população (9). Como crianças não são envolvidas em ensaios clínicos de pré-comercialização, em razão de problemas éticos, legais, econômicos, científicos e práticos, as informações sobre medicamentos lançados no mercado permanecem bastante limitadas (8,9). Por essa razão, a vigilância de medicamentos pós-comercialização é indispensável (5,8).

Levantamentos bibliográficos mostram que a participação de crianças em ensaios clínicos auxilia para um melhor conhecimento da farmacocinética e fornece importantes informações a respeito da dose e da segurança de medicamentos usados nesses pacientes (10). Nos últimos 5 anos, as novas leis federais norte-americanas têm incentivado um aumento no número de medicamentos envolvidos em ensaios clínicos pediátricos. De acordo com o *Best Pharmaceutical for Children Act* de janeiro de 2002, indústrias que conduzirem estudos voluntários em crianças podem obter 6 meses adicionais de patente sobre seus produtos (11). A Academia Americana de Pediatria estabeleceu normas e critérios éticos para esses ensaios, mas tais iniciativas não foram ainda adotadas em nosso país (6).

Whong et al. (6) observaram dificuldade, por parte dos profissionais, em definir e identificar efeitos adversos e interações de medicamentos (1). Além da dificuldade em discernir a contribuição do medicamento e da doença na queixa do paciente, os profissionais têm dúvidas sobre “o que notificar”. O FDA orienta que sejam reportadas suspeitas graves - morte, risco de vida, anomalias congênitas, incapacitação, internação ou pro-

longamento da hospitalização - ou casos que necessitem de intervenção para prevenir prejuízos permanentes (12). Após análise das notificações, o FDA tem emitido advertências, feito alterações em bulas, requerido estudos pós-comercialização e ordenado a retirada de produtos do mercado. No Brasil, as notificações são feitas via Internet ao Programa de Farmacovigilância da ANVISA por notificação voluntária (profissionais da área de saúde ou pacientes) ou pelos Hospitais Sentinela, dentre eles, o Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). A ANVISA solicita que seja feita notificação de qualquer suspeita de reação adversa a medicamento. Esses dados auxiliam na geração de novas informações sobre a segurança dos medicamentos em uso no país.

Em 2001, o HCPA, visando à adequação do Serviço de Farmácia aos padrões estabelecidos pela *Joint Commission on International Accreditation* (JAHCO) e também seguindo as recomendações da *American Society of Health-System Pharmacists* (ASHP), implantou a Unidade de Assistência Farmacêutica (UNAF), à qual está vinculado o Programa de Farmacovigilância. Um dos enfoques desse Programa está na relação causa-efeito entre o uso de um medicamento e o surgimento de efeitos indesejáveis, através do acompanhamento de ocorrência de RAM (13).

O Programa de Farmacovigilância do HCPA está baseado na busca ativa e notificação voluntária de suspeitas de RAM. Para coleta dos dados, foi elaborado um formulário que permite o registro de dados do paciente, dos medicamentos suspeitos e da reação. Esse formulário foi apresentado em reuniões nos diversos setores do hospital e colocado à disposição da equipe de saúde para notificação voluntária. Essas notificações são encaminhadas à UNAF, que realiza ainda a busca ativa de RAM em pacientes que utilizam alguns medicamentos selecionados para serem monitorizados. Os dados completos de notificação e avaliação são arquivados na UNAF, e os pertinentes são enviados à ANVISA.

Este trabalho teve por objetivo a análise de dados dos registros das suspeitas de RAM envolvendo pacientes pediátricos, em uso dos medicamentos sob vigilância pela UNAF e provenientes das notificações espontâneas.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram avaliadas as suspeitas decorrentes da notificação por busca ativa e notificação espontânea das RAM encaminhadas ao Programa de Farmacovigilância da UNAF, entre abril de 2002 e outubro de 2003. Dessa forma, este estudo retrospectivo foi desenvolvido com base em uma amostra de conveniência. Os dados anali-

sados envolveram pacientes de ambos os sexos, com idades entre 0 e 18 anos, provenientes das unidades pediátricas do HCPA - Unidade de Oncologia Pediátrica, Unidades de Internação Pediátrica (duas), Unidade de Tratamento Intensivo Pediátrico (UTI Pediátrica) e Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal (UTI Neonatal). O HCPA possui 125 leitos nessas unidades, em um total de 744 leitos.

Na busca ativa, profissionais de farmácia da UNAF acompanharam pacientes em uso de anfotericina, cefepime, digoxina, gentamicina, imipenem, meropenem, nifedipina e vancomicina, com o objetivo de identificar RAM associadas a esses e a outros medicamentos administrados concomitantemente. Os medicamentos acompanhados pela busca ativa foram definidos pelo Serviço de Farmácia e pela Comissão de Medicamentos (COMEDI). Para essa seleção, foram considerados aspectos como segurança e controle na dispensação. Os dados foram coletados dos prontuários dos pacientes, e a equipe de saúde foi consultada quando houve necessidade de um maior esclarecimento.

As suspeitas provenientes da busca ativa e notificação espontânea foram documentadas em formulário padrão que permite o registro de informações sobre o paciente (idade, sexo, peso, unidade de internação, etc.), o medicamento suspeito (dose, via de administração, início e fim do uso, etc.), os demais medicamentos utilizados na data da RAM, a reação (data, detalhes clínicos), a evolução clínica e a conduta seguida quanto à utilização do medicamento suspeito de provocar a reação.

Para o estabelecimento da causalidade das reações, foi utilizado o algoritmo de Naranjo. Esse instrumento auxilia a determinar o grau de certeza da relação causa-efeito entre o medicamento e as RAM, classificando-as como definida, provável, possível ou duvidosa (14).

Para classificação dos sistemas afetados, foi utilizada a descrição encontrada no CID-10, e para os medicamentos, a classificação anatômica - terapêutica - química (ATC) proposta pela OMS (15). Os dados foram organizados em uma planilha do *software* Excel. Foi utilizada a análise descritiva com frequências e tendências centrais.

Este estudo, cadastrado sob o número 04133, foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA em 27 de maio de 2004.

RESULTADOS

De acordo com dados do sistema de informação do HCPA, o número de internações nas unidades em estudo, durante o período considerado, foi de 4.709.

Foram feitas 218 notificações nos 19 meses de estudo, sendo que 35,8% delas envolviam pacientes pediátricos. O número de RAM por notificação variou entre 1 e 8, sendo encontrada uma razão de 1,4. Houve um registro de RAM a cada 41,7 internações, resultando em uma incidência de 2,4%.

Nesse período, foram realizadas 78 notificações referentes a pacientes pediátricos, algumas apresentaram mais de um medicamento suspeito como causador e/ou intercorrência observada, gerando 113 registros de suspeitas de RAM. Desses registros de suspeitas de reação, 59,3% envolviam pacientes do sexo masculino, e a mediana de idade foi de 7 anos (0-18 anos) (tabela 1). A média do tempo de internação para pacientes pediátricos no período foi de 10 dias, enquanto que a média para pacientes que apresentaram reação foi de 42 dias. O tempo médio da admissão ao desenvolvimento de uma reação foi de 22 dias.

Tabela 1. Distribuição das RAM por faixa etária e por sexo em pacientes pediátricos

Idade (anos)	%	Sexo (nº registros)	
		Masculino	Feminino
< 1	9,7	5	6
1-4	27,4	27	4
5-9	28,3	19	13
10-14	11,5	3	10
15-18	23,0	13	13
Total	100	67	46

A maioria dos registros (63,7%) correspondia a pacientes da Unidade de Oncologia, seguido por Unidades de Internação (25,7%), UTI Pediátrica (7,1%) e UTI Neonatal (3,5%). Os responsáveis pelo maior número de notificações foram os profissionais de farmácia (estagiários e farmacêuticos), com 56,6% das notificações, sendo que todas foram identificadas por busca ativa. Das 49 (43,4%) notificações espontâneas, 29,2% foram feitas por profissionais de medicina (médicos e residentes) e 14,2% por profissionais de enfermagem (técnicos, auxiliares e enfermeiros) (tabela 2).

O grupo de medicamento mais envolvido com suspeitas de RAM foi o dos anti-infecciosos de uso sistêmico (47,8%), seguido pelo de medicamentos com ação sobre o SNC (22,1%) (figura 1). Dos 38 medicamentos envolvidos nas suspeitas de RAM, os mais encontrados foram: anfotericina (15,0%), vancomicina (13,3%), morfina (8,0%) e metoclopramida (6,2%). No sistema

Tabela 2. Incidência de RAM nas unidades em estudo e principais notificadores

Unidade	Nº RAM/ Nº Internações (%)	Nº RAM	Busca ativa			Notificação espontânea		
			F	M	E	F	M	E
Oncologia	7,3	72	33	28	11			
Internação	1,3	29	22	5	2			
UTI Pediátrica	1,4	8	7	-	1			
UTI Neonatal	0,4	4	2	-	2			
Total	2,4	113	64	33	16			

F = profissionais de farmácia; M = profissionais de medicina; E = profissionais de enfermagem.

de informação do hospital, vancomicina e metoclopramida estão entre os 10 medicamentos mais prescritos no período (dipirona, metoclopramida, salbutamol, vancomicina, ampicilina, adrenalina, dimenidrato, ranitidina, furosemida e amicacina). Os medicamentos mais encontrados nas notificações por busca ativa foram anfotericina, vancomicina e morfina, e, nas notificações espontâneas, foram anfotericina, ranitidina e metoclopramida.

A pele (e anexos) foi o órgão mais frequentemente afetado (27,4%), seguido por SNC (22,1%), e aparelho digestório (9,7%) (figura 2). O SNC foi o mais afetado na Unidade de Oncologia (29,2%), seguido por pele e anexos (23,6%); na UTI Pediátrica, ambos os sistemas tiveram o mesmo percentual (25%); nas Unidades de Internação e UTI Neonatal, o órgão mais afetado foi pele e anexos (34,5% e 50%). Febre, edema e dor representaram 83,3% de todos os sintomas e sinais gerais. As manifestações clínicas mais comumente encontradas foram: choque anafilático (8,9%), febre (7,1%), prurido (6,2%), agitação (6,2%), náusea e vômito (5,3%). Das 10 reações com choque anafilático, oito foram associadas à anfotericina ou vancomicina, e sete dessas ocorreram na Unidade de Oncologia.

Houve suspensão do medicamento suspeito de ter provocado a reação adversa em 53,2% dos registros, sendo que, em 84,7% deles, houve melhora do paciente. Em 10,8% dos registros, houve alteração da posologia e, em 36,0%, o paciente continuou com a medicação. Além disso, houve a necessidade de tratamento específico em 36,9% dos registros. Na evolução clínica, 68,1% dos pacientes tiveram recuperação sem seqüela; em um registro (0,9%), o paciente ficou com seqüela em função das RAM; 31,0% dos registros tiveram evolução desconhecida.

Quanto à causalidade, 11 (9,7%) suspeitas foram

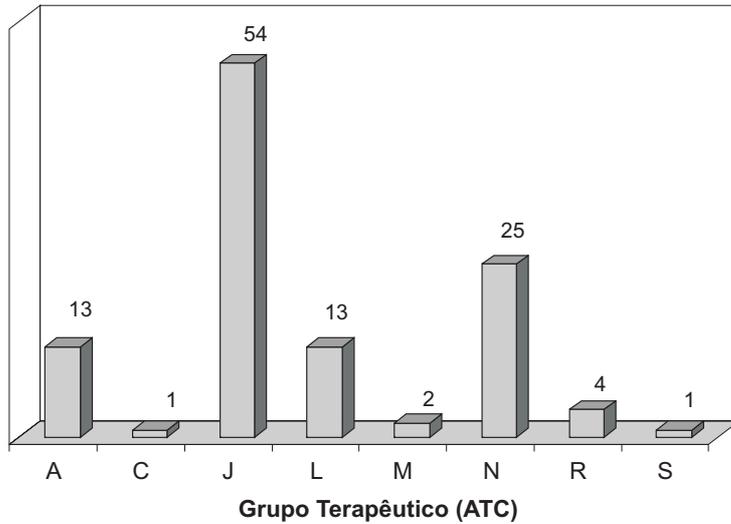


Figura 1. Distribuição dos medicamentos envolvidos em RAM por grupo terapêutico. A = medicamentos com ação sobre o sistema digestivo; C = medicamentos com ação sobre o sistema cardiovascular; J = antiinfeciosos; L = antineoplásicos e imunomoduladores; M = medicamentos com ação sobre o sistema músculo-esquelético; N = medicamentos com ação sobre o sistema nervoso central; R = medicamentos com ação sobre o aparelho respiratório; S = medicamentos com ação sobre os órgãos sensoriais.

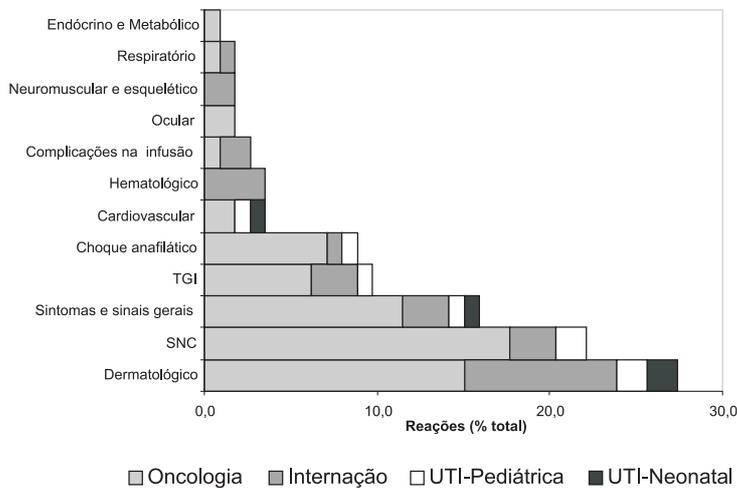


Figura 2. Classificação da RAM quanto aos sistemas orgânicos, de acordo com o CID-10.

classificadas como definidas, 56 (49,6%) como prováveis, 45 (39,8%) como possíveis e uma (0,9%) como duvidosa.

Houve 11 registros de reações classificadas como definidas envolvendo oito pacientes, com três casos de repetição de RAM para o mesmo medicamento (tabela 3 – pacientes 4, 6 e 7). Para o paciente 3, houve repetição de uma reação previamente classificada

como provável, que na segunda ocorrência pôde ser classificada como definida.

DISCUSSÃO

Das notificações feitas ao Programa de Farmacovigilância da UNAF no período de estudo, 35,8% foram provenientes de unidades pediátricas,

REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTOS EM PEDIATRIA

Tabela 3. Descrição das suspeitas de reações adversas classificadas como definidas

Paciente	Idade (anos)	Sexo	Medicamento	Reação	Evolução*	Conduta†
1	6	F	Vancomicina	Rash	2	1
2	0,01	M	Aminofilina	Taquicardia	1	1,4
3	5	F	Anfotericina	Reação anafilática	1	1,4
4	17	M	Anfotericina	Reação anafilática	1	1,4
4	17	M	Anfotericina	Reação anafilática	1	3
5	2	M	Morfina	Constipação	2	2,4
6	15	M	Metoclopramida	Rubor	2	2
6	15	M	Metoclopramida	Agitação	1	3
7	5	M	Prometazina	Agitação	1	3
7	5	M	Prometazina	Rash	1	3
8	12	F	Vancomicina	Rash	1	2,4

* 1 = recuperado sem seqüela; 2 = evolução desconhecida.

† 1 = alterou posologia; 2 = continuou com a medicação; 3 = medicamento suspenso; 4 = necessitou tratamento específico.

com uma razão de 1,4 registros por notificação. Esses valores diferem de um estudo que analisou casos relatados ao Sistema Espanhol de Farmacovigilância (9,8% em pediatria e 1,7 registros por notificação). No entanto, este último apresenta notificações voluntárias feitas por médicos e não inclui apenas pacientes hospitalizados (5). A diferença percentual entre os sexos é próxima da encontrada nesse estudo, porém difere daquela encontrada por Martinez-Mir et al. (8), que encontraram uma incidência maior em pacientes do sexo feminino (48,6%).

A incidência de reações adversas por número de internações (2,4%) está de acordo com outros estudos que apontam uma incidência entre 2 e 4,3%. No entanto, esse valor pode chegar até 30%, sugerindo que depende dos métodos de detecção e população em estudo (idade, unidade de internação, etc.). Tempo de internação maior para pacientes com RAM também foi relatado por outros autores (3,8).

Este estudo incluiu pacientes oncológicos, os quais apresentaram alta incidência de RAM (63,7%). Um maior acompanhamento desses pacientes pode ser particularmente importante, já que freqüentemente utilizam medicamentos citotóxicos. Essa classe de medicamentos recebe, muitas vezes, aprovação acelerada, baseada em estudos realizados com um número limitado de pacientes e em período de tempo insuficiente para propiciar

conhecimento adequado sobre segurança, principalmente a longo prazo. Ladewski et al. encontraram 25 reações graves ou potencialmente fatais associadas a 22 medicamentos usados no tratamento de pacientes oncológicos, as quais foram identificadas somente após a aprovação dos mesmos (16). Esses medicamentos não apareceram entre os mais envolvidos com reações adversas, provavelmente porque são menos prescritos que os demais, ou porque muitas das reações são comuns e, por isso, não notificadas pela equipe.

As classes de medicamentos mais envolvidas com RAM foram anti-infecciosos e medicamentos com ação sobre o SNC, que são citados como os mais usados em pacientes pediátricos (8). Dos dois medicamentos mais encontrados nas suspeitas de RAM (anfotericina e vancomicina), a vancomicina constava entre os medicamentos mais prescritos no período, e ambos faziam parte da relação dos medicamentos acompanhados pela busca ativa coordenada pela UNAF. Os resultados da busca de RAM na supervisão intensiva de pacientes em uso desses dois medicamentos auxiliaram na criação de protocolos de utilização.

Os resultados em relação aos órgãos/sistemas mais afetados (pele, SNC e aparelho digestório) estão de acordo com os relatos da literatura (5,8). Três dos cinco sintomas mais comumente encontrados neste estudo (urticária, prurido e febre) estão entre as reações mais co-

muns em pediatria (5). As reações classificadas como definidas ocorreram mais freqüentemente com a classe de medicamento e o sintoma mais encontrados nos registros de RAM (anti-infecciosos e choque anafilático, respectivamente).

Em 36,3% dos casos, houve a necessidade de tratamento específico para reverter o quadro clínico apresentado, que, assim como o aumento do tempo de internação, pode contribuir para a elevação de custos no tratamento desses pacientes. A conduta mais freqüentemente adotada foi a da suspensão do medicamento. O que poderia ser investigado é se, nesses casos, houve substituição do medicamento por outro da mesma classe, para talvez poder auxiliar no desenvolvimento de novos protocolos de utilização e nas decisões sobre as opções terapêuticas. Essa conduta também pode indicar que, muitas vezes, a equipe suspeita que o sintoma apresentado esteja correlacionado ao uso do medicamento, mas, de acordo com os dados, ainda não tem o hábito de notificar a suspeita ao Programa de Farmacovigilância. A presença constante de um profissional de farmácia na equipe pode favorecer discussões sobre opções terapêuticas e sobre a importância de identificar e notificar as RAM observadas (7). Outro aspecto importante relacionado à existência de programas de farmacovigilância em hospitais-escola é a possibilidade de sensibilizar os profissionais que ainda estão sendo formados quanto à importância da notificação de RAM. Certamente, a prática desenvolvida nessas instituições acaba sendo difundida por meio dos profissionais que são ali formados.

A repetição de reações, previamente classificadas como definidas, envolvendo o mesmo medicamento pode indicar a necessidade de estabelecimento de um programa de prevenção e monitorização de RAM. Para tanto, seria necessário organizar as informações em um banco de dados, integrado às informações sobre o paciente, e disponibilizar as mais relevantes à equipe de saúde. Além disso, a possibilidade de notificação através do sistema informatizado do hospital poderia facilitar e aumentar o número de notificações, permitindo uma coleta de dados mais completa. Estudos mostram que o método de detecção manual é muito dispendioso e falho (detectando somente 5% de todas RAM) (8). O aumento de notificações de RAM poderia contribuir para um aumento do conhecimento da resposta terapêutica, bem como para desenvolver estratégias de prevenção, visando obter uma maior segurança no uso de medicamentos.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Serviço de Farmácia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em especial à UNAF,

por disponibilizar os dados para este estudo; aos profissionais da Unidade de Assistência Farmacêutica, e à contribuição dos profissionais da equipe de saúde na notificação dos casos, em especial ao médico Felipe Copetti.

REFERÊNCIAS

1. Carleton B, Lesko A, Milton J, Poole RL. Active surveillance systems for pediatric adverse drug reactions: an idea whose time has come. *Curr Ther Res Clin Exp* 2001;62:738-42.
2. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events: implications for prevention. *JAMA* 1995;274:29-34.
3. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients: excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1997;277:301-6.
4. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1200-5.
5. Morales-Olivas FJ, Martínez-Mir I, Ferrer JM, Rubio E, Palop V. Adverse drug reactions in children reported by means of the yellow card in Spain. *Am J Epidemiol* 2000;153:1076-80.
6. Wong A. Os usos inadequados e os efeitos adversos de medicamentos na prática clínica. *J Pediatr (Rio J)* 2003;79(5):379-80.
7. Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA* 2001;285:2114-20.
8. Martínez-Mir I, García-López M, Palop V, Ferrer JM, Rubio E, Morales-Olivas FJ. A prospective study of adverse drug reactions in hospitalized children. *Br J Clin Pharmacol* 1999;47:681-8.
9. Budetti PP. Ensuring safe and effective medications for children. *JAMA* 2003;290:950-1.
10. Giacoia GP. Adverse drug events and adverse drug reactions in pediatric patients: workshop summary and recommendations. *Curr Ther Res Clin Exp* 2001;62(10):942-50.
11. Steinbrook R. Testing medications in children. *N Engl J Med* 2002;347:1462-70.
12. Kessler DA. Introducing MEDWatch: a new approach to reporting medication and device adverse effects and product problems. *JAMA* 1993;269(21):2765-8.
13. Mahmud SDP, Martinbiancho JK, Zuckermann J, Jacoby T, Silva D, Santos L. Assistência farmacêutica: ações de apoio à qualidade

- assistencial. Porto Alegre: HCPA; 2004. (Manual de serviço.)
14. Gomes MJVM, Reis AMM. Ciências farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar. São Paulo: Atheneu; 2000.
15. Pfaffenbach G, Carvalho OM, Bergsten-Mendes G. Reações adversas a medicamentos como determinantes da admissão hospitalar. Rev Assoc Med Bras 2002;48(3):237-41.
16. Ladewski LA, Belknap SM, Neberker JR, et al. Dissemination of information on potentially fatal adverse drug reactions for cancer drugs from 2000 to 2002: first results from the research on adverse drug events and reports project. J Clin Oncol 2003;21(20):3859-66.

LINFOMAS NÃO-HODGKIN EM PORTADORES DA SÍNDROME DE IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA

NON-HODGKIN LYMPHOMAS IN PATIENTS WITH ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME)

Lina Barbosa Cassol¹, Sérgio Jobim de Azevedo²

RESUMO

Linfomas não-Hodgkin representam o segundo câncer mais freqüente em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana. Sua freqüência aumenta à medida que avança o grau de imunodepressão e, em geral, apresentam-se em estágio clínico avançado, com envolvimento extranodal e "sintomas B". O prognóstico é pior do que nas populações não infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana. A melhor opção de tratamento ainda não está definida, principalmente pela falta de estudos clínicos randomizados e dificuldade de comparar estudos clínicos realizados em diferentes momentos da epidemia da síndrome de imunodeficiência adquirida. As vantagens em termos de resposta e sobrevida alcançadas com regimes de quimioterapia infusionais mais recentes podem ser devidas à superioridade desses regimes em relação aos esquemas em *bolus* ou ao impacto favorável da introdução de anti-retrovirais e da profilaxia para infecções oportunistas.

Unitermos: Linfomas não-Hodgkin, HIV, SIDA.

ABSTRACT

Non-Hodgkin's lymphomas are the second most common cancer in patients infected by human immunodeficiency virus and are particularly more common in patients with advanced immune depression. They usually present in advanced stages, with extranodal involvement and "B symptoms". HIV-associated Non-Hodgkin's lymphomas have a worse prognosis than those occurring in HIV-negative patients. The standard treatment has not yet been established due to the lack of randomized clinical trials and because it is difficult to compare results obtained in different periods during acquired immunodeficiency syndrome disease epidemics. The enhanced outcomes seen in more recent published series could be related to the modern infusional chemotherapy regimens or the introduction of effective antiretroviral therapy and opportunistic infections prophylaxis.

Key words: Non-Hodgkin's lymphomas, HIV, AIDS.

¹ Médica, Unidade de Pesquisa Clínica, Serviço de Oncologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS.

² Professor de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS; Chefe, Serviço de Oncologia, HCPA, Porto Alegre, RS.

Correspondência: Dra. Lina Barbosa Cassol, Unidade de Pesquisa Clínica, Serviço de Oncologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, Bairro Santana, 90035-003, Porto Alegre, RS. Fone: (51) 2101-8494 ou 9164-3227. E-mail: linacassol@hotmail.com.

EPIDEMIOLOGIA

O início da epidemia do vírus da imunodeficiência humana (HIV) data do final dos anos 1970 e início dos anos 1980. Atualmente, há cerca de 34 milhões de pessoas

vivendo infectadas pelo HIV em todo o mundo, e estima-se que cerca de 14 milhões já morreram em consequência da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA). No Brasil, até 1998, 140.362 casos de SIDA já haviam sido registrados (1).

A associação da infecção pelo HIV com o desenvolvimento de neoplasias é bem reconhecida. Sabe-se que 25-40% dos pacientes HIV positivos desenvolverão uma neoplasia maligna durante o curso de sua doença. Essa associação foi inicialmente estabelecida como sarcoma de Kaposi (SK), mas já em 1984, a associação com linfomas não-Hodgkin (LNH), de grau alto ou intermediário, ocorrendo em homossexuais masculinos (provavelmente, infectados pelo HIV) foi descrita (2). Em 1985, o LNH passou a fazer parte da lista de entidades definidoras de casos de SIDA, segundo o Center for Disease Control (CDC). Atualmente, quatro neoplasias malignas são definidoras de SIDA em um paciente HIV positivo: SK, LNH de alto grau, carcinoma uterino cervical invasivo e linfoma primário do sistema nervoso central (SNC). Outras neoplasias acontecem em frequência aumentada em pacientes com SIDA, como doença de Hodgkin, mieloma múltiplo e seminoma (3).

A associação de linfomas com SIDA é consistente com a ocorrência conhecida de linfomas em outras situações de comprometimento imunológico, como imunodeficiências congênitas, doenças auto-imunes e em transplantados submetidos à imunossupressão (4). A ocorrência de LNH em pacientes HIV positivos tem uma relação direta com o avanço da imunossupressão, em geral, ocorrendo em pacientes com doença avançada e contagem de linfócitos CD4 menor do que 100/mm³.

O LNH é o segundo câncer mais freqüente em pacientes com SIDA (3). Embora represente apenas 3% dos diagnósticos definidores de SIDA em pacientes HIV positivos, é identificado como causa do óbito em cerca de 16% (5). Em um grupo de pacientes HIV positivos, em monoterapia com AZT, seguidos ao longo do tempo, o desenvolvimento de linfoma relacionado à SIDA foi mais provável no subgrupo com CD4 < 50/mm³ e ocorreu, no grupo como um todo, em 12%, após 24 meses, e em 29,2%, após 3 anos de seguimento (6).

Embora o impacto do uso disseminado de anti-retrovirais seja notável sobre a incidência da maioria das infecções oportunistas, SK e linfoma primário do SNC, sua influência sobre a incidência de LNH é muito menos bem definida e alvo de controvérsia.

No estudo EuroSIDA (7), que demonstrou tendências com relação à infecção pelo HIV no período de 1994 a 1998, apesar de haver uma redução relativa na incidência de LNH, esta foi proporcionalmente menor do que a redução em infecções oportunistas, fazendo com que a proporção de LNH como diagnóstico definidor de SIDA tenha aumentado de 4 para 16%. Também na coorte de Matthews et al. (8), a incidência de LNH não mudou após instituição de terapia anti-retroviral altamente ativa (HAART), mas uma diminuição na frequência de outros diagnósticos relacionados à SIDA fez com que a proporção de linfomas como

condição definidora de SIDA tenha aumentado. Porém, nível de CD4 e não uso de HAART foram identificados como variáveis associadas ao desenvolvimento de linfoma, e os autores acreditam que, com o uso mais prolongado de HAART, uma diminuição na incidência de LNH será observada. Ledergerber et al. (9) e Levine et al. (10) também não identificaram alteração na incidência de LNH relacionado ao HIV (LNH-HIV) no período de 1982 a 1998 e acreditam que o uso de HAART possa simplesmente ter evitado a ocorrência de infecções oportunistas ou outras doenças, permitindo que os pacientes vivessem mais, com reconstrução imune incompleta, para desenvolver linfoma.

Por outro lado, um estudo australiano detectou uma diminuição significativa de LNH-HIV após introdução de HAART, embora menor que para SK, fazendo com que, atualmente, o LNH seja a malignidade mais diagnosticada em pacientes australianos com SIDA (11). Da mesma forma, Besson et al. verificaram redução da incidência de LNH-HIV de 1993-1994 para 1997-1998 e constataram que o risco não diferiu entre os períodos, considerando pacientes de CD4 similar. Concluíram que foi a diminuição na proporção de pacientes com CD4 mais baixo na coorte mais recente a responsável pela menor ocorrência de linfoma relacionado à SIDA (12).

Atualmente, é difícil prever com segurança qual será o impacto definitivo do uso de HAART sobre a incidência de LNH-HIV. Por um lado, pode diminuir a incidência imediata pelo efeito benéfico sobre carga viral e CD4. Por outro, à medida que a sobrevivência de pacientes com SIDA aumenta, pode haver um aumento no risco cumulativo desses pacientes desenvolverem linfoma.

PATOLOGIA E PATOGÊNESE

Mais de 90% dos LNH-HIV são tumores de alto grau de células B. De acordo com a classificação REAL/WHO, dois terços correspondem a linfoma difuso de grandes células (LDGC) e um terço a linfoma de pequenas células não-clivadas (LPCNC), Burkitt ou Burkitt-like (13). São relacionadas, também, duas linfoproliferações muito menos comuns, mas que ocorrem quase exclusivamente em HIV positivos: linfoma primário em derrames (LPD) e linfoma plasmablastico. Também é digna de nota a frequência de linfomas primários do SNC em pacientes com SIDA. Enquanto, na população HIV negativa, correspondem a menos de 1% dos LNH, em HIV positivos representam 15% desse total.

Vários fatores contribuem para o risco aumentado de LNH em pacientes infectados pelo HIV. Alguns são relacionados a características da infecção por HIV, como estimulação crônica de células B e diminuição da vigilância imunológica. Outros são relacionados a alterações in-

trínsecas do clone tumoral, representadas por lesões genéticas de genes relacionados a câncer e infecção por vírus oncogênicos. Diferentes categorias clínico-patológicas de LNH-HIV associam-se com diferentes vias patogênicas e graus de imunidade residual (14).

A estimulação crônica de linfócitos B pelo HIV é provavelmente um fator predisponente, e a linfadenopatia generalizada persistente freqüentemente precede o desenvolvimento de linfoma. Muitas evidências sustentam essa hipótese. A primeira é o achado de uma alta taxa de mutações somáticas nas regiões hipervariáveis dos genes das imunoglobulinas (Ig) utilizados pelos LNH-HIV, consistente com estimulação e seleção antigênica pregressa (15,16). Da mesma forma, acredita-se que um estímulo aumentado para troca de classe da cadeia pesada da Ig possa ser de grande importância para a linfomagenese, já que translocações do gene *c-myc* para a região de troca μ da cadeia pesada da Ig acontecem em quase todos os LPCNC-SIDA e 25% dos LDGC-SIDA. O antígeno CD23 é um marcador de diferenciação e ativação de células B, que é perdido da superfície celular durante a troca de classe. Foi demonstrado que pacientes com SIDA que desenvolvem linfoma têm níveis elevados de CD23 solúvel, em comparação com pacientes com SIDA sem linfoma, HIV positivos sem SIDA ou HIV negativos (17). Outras evidências do papel da estimulação crônica das células B pelo HIV na linfomagenese incluem a demonstração do uso preferencial da família Vh4 dos genes variáveis da Ig (envolvidos na geração de clones de células B auto-reativos) pelos LNH-HIV (16); produção de anticorpos pelos LNH-HIV direcionados contra auto-antígenos (16); relação direta entre níveis de interleucina-6 (IL-6) e possibilidade de desenvolver LNH-HIV (6); relação inversa entre níveis de IL-6 e resposta ao tratamento (18); e a demonstração de que IL-10 humana e IL-6 viral funcionam como fatores de crescimento autócrinos para linhagens de células derivadas do LPD *in vitro* (19).

Assim, coerente com o princípio de que a mitogênese aumenta a mutagênese (17), a hiperestimulação crônica das células B associada com HIV permite a proliferação de clones de células B, que acabam por acumular lesões genéticas e sofrer transformação neoplásica (14). Em conformidade, várias proliferações monoclonais de células B foram identificadas na medula óssea de um paciente HIV positivo 3 anos antes do diagnóstico de um linfoma difuso; um desses clones tinha um rearranjo do gene da Ig idêntico ao do clone tumoral (15).

O HIV por si só não é considerado um vírus oncogênico, já que não infecta as células da maioria dos LNH-HIV (15). No entanto, a imunossupressão decorrente da infecção pelo HIV favorece a infecção por outros vírus sabidamente oncogênicos. Por exemplo, o Epstein-Barr vírus (EBV) infecta mais de 90% dos LDGC-SIDA e dos LPD, cerca de 30-40%

dos LPCNC-SIDA e a totalidade dos linfomas primários do SNC (14). O herpesvírus humano tipo 8 (HHV-8) está presente em todos os casos de LPD e é considerado uma condição essencial para esse diagnóstico (20,21).

O EBV é associado a várias neoplasias e é capaz de imortalizar células B *in vitro* (22). À medida que diminui a contagem de linfócitos CD4, os linfócitos T citotóxicos específicos contra o EBV tornam-se progressivamente disfuncionais em pacientes com SIDA, os quais irão desenvolver linfoma (23,24), o que está associado com aumento progressivo da carga viral do EBV (23).

Em diferentes LNH-HIV, o EBV expressa antígenos de latência de tipos diferentes e isso, provavelmente, depende da origem histogênica da célula tumoral. Bcl-6 é uma proteína especificamente expressa pelas células B do centro germinativo (CG), e considera-se que linfomas expressando bcl-6 originem-se de células do CG. Por outro lado, o antígeno CD138-syndecan 1 é relacionado à diferenciação de células B pós-CG. Assim, a expressão de bcl-6 ou syndecan-1 diferencia dois padrões fenotípicos principais entre LNH-HIV: o linfoma de grandes células não-clivadas (LGCNC) e o LPCNC são bcl-6 +/syn-1 neg (-), e o linfoma imunoblástico (IB) e o LPD são bcl-6 -/syn-1 + (25-27). A expressão da proteína bcl-6 é considerada mutuamente exclusiva com a expressão de proteína de membrana latente 1 (LMP-1) do EBV, que aumenta a expressão de bcl-2 e, assim, tem provavelmente atividade antiapoptótica (25). Assim, LGCNC-SIDA e LPCNC-SIDA são bcl-6+/syn-1-/LMP-1-. O linfoma IB (uma subcategoria do LDGC) é bcl-6-/syn-1+/LMP-1+ (25-30). Finalmente, o LPD, apesar de bcl-6-/syn-1+, não tem expressão de LMP-1 e, se o EBV atua na sua linfomagenese, o faz através de um mecanismo diferente.

LPCNC relacionados à SIDA (Burkitt e Burkitt-like). Correspondem a cerca de 30% dos LNH-HIV. Ocorrem com níveis de linfócitos CD4 relativamente preservados e são freqüentemente a manifestação inicial de SIDA (13). Clinicamente, há particular propensão para envolvimento do SNC.

A ativação do proto-oncogene *c-myc* é vista em praticamente todos os casos. Infecção pelo EBV é detectada em 30-40% dos LPCNC e, nesses linfomas, não é associada com a expressão de antígenos com atividade transformadora, como o LMP-1, sugerindo que o EBV não tem papel oncogênico importante no linfoma de Burkitt relacionado ao HIV.

LDGC relacionados à SIDA. Correspondem a 70% dos LNH-HIV. Geralmente ocorrem em pacientes com imunodepressão acentuada, CD4 baixo e, em 75% dos casos, já com diagnóstico prévio de SIDA (31). Duas variantes são reconhecidas: LGCNC e IB.

A infecção pelo EBV ocorre em 70-80% dos casos. O rearranjo do gene bcl-6 é encontrado em 20% dos LDGC-SIDA (14).

LPD. O LPD foi identificado como uma entidade em função de sua associação consistente e exclusiva com HHV-8 (20,21). Clinicamente, desenvolve-se principalmente nas cavidades pleural, peritoneal e pericárdica, geralmente sem massas tumorais identificáveis. Esses linfomas ocorrem freqüentemente, mas não exclusivamente em HIV positivos (21,32). O LPD costuma ocorrer em pacientes com CD4 baixo, e mais de 75% já têm diagnóstico prévio de SIDA. Co-infecção pelo EBV é verificada em mais de 90% dos casos (20,21), e especula-se que EBV e HHV-8 possam interagir para determinar a transformação neoplásica, certos fatores fenotípicos do LPD ou ambos.

Linfomas plasmablastócitos da cavidade oral. Representam linfomas B, de grandes células, de crescimento difuso e alto índice proliferativo. Em contraste ao LDGC, as células tumorais não expressam CD20 ou CD45 e são positivas para VS38c, indicando uma diferenciação plasmocítica. O termo plasmablastócito deriva do fato de esses linfomas apresentarem a morfologia característica dos imunoblastos, mas possuem um perfil antigênico compatível com o de plasmócitos (33).

Clinicamente, são linfomas muito agressivos e de mau prognóstico. Embora sempre haja envolvimento da cavidade oral, especialmente da mucosa que reveste a mandíbula, disseminação para abdome, retroperitônio ou outros órgãos, incluindo ossos, é freqüentemente observado (33).

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Os LNH-HIV, em geral, apresentam-se em estágio clínico avançado, com múltiplos sítios extranodais de envolvimento e presença de sintomas "B" (febre, sudorese noturna e emagrecimento) (31). A presença de sintomas "B" em HIV positivos demanda a exclusão de uma infecção oportunista, ocorrendo concomitantemente ou como um diagnóstico alternativo (4).

O envolvimento de sítios extranodais ocorre em 75-95% dos casos de LNH-HIV (34). O envolvimento meníngeo ocorre em 15 a 20% dos casos no diagnóstico (31), sendo que, em 25%, não há sinais ou sintomas (4). Em função disso, o exame do líquor faz parte dos exames de estadiamento do LNH-HIV. Além disso, estima-se que até 35% dos pacientes desenvolverão uma recidiva meníngea ao longo de seu seguimento (34).

No momento do diagnóstico, cerca de 25% dos pacientes têm envolvimento da medula óssea. Histologia Burkitt ou Burkitt-like, presença de plaquetopenia, desidrogenase láctica (DHL) alta e envolvimento leptomeníngeo foram associados com o acometimento da medula óssea (35).

O trato gastrointestinal é o sítio extranodal mais freqüentemente envolvido nos LNH-HIV, particularmente o intestino delgado, estômago, região perianal e anel de Waldeyer (13). Em 35% desses casos, a apresentação clínica é marcada por complicações agudas, como perfuração, obstrução e hemorragia (36).

PROGNÓSTICO

O prognóstico dos LNH-HIV é desfavorável quando comparado aos LNH em geral. Menos da metade dos pacientes com LNH-HIV tratados estarão vivos 1 ano após o diagnóstico. Estima-se que 50% dos pacientes com LNH-HIV morram por infecções oportunistas e 50%, por progressão ou recidiva do linfoma (18,37,38). Em pacientes com imunodeficiência severa, as infecções oportunistas são a principal causa de morte, enquanto em pacientes com imunidade relativamente preservada, o linfoma é o responsável pela maioria dos óbitos.

O índice prognóstico internacional (IPI) foi desenvolvido com base em pacientes HIV negativos e pode não ser totalmente aplicável à população HIV positiva (39). No LNH-HIV, assumem grande importância prognóstica os fatores relacionados à infecção pelo HIV, como nível de CD4 e ausência ou presença de diagnóstico prévio de SIDA. Além desses, já foram identificados como fatores prognósticos negativos: idade superior a 35 anos (40,41), uso de drogas injetáveis (40), estágio clínico avançado (40), DHL elevada (41), CD4 < 100/mm³ (40,41), histologia de linfoma IB (37), desempenho clínico comprometido (37,42) e envolvimento da medula óssea (42).

Considerando apenas os pacientes com fatores prognósticos favoráveis, é possível identificar um subgrupo (de cerca de 1/3) que alcança, com tratamento, sobrevida em longo prazo livre de recidiva (40).

TRATAMENTO

Após duas décadas de investigações, a melhor opção terapêutica para o LNH-HIV ainda não foi estabelecida. Isso se deve, em grande parte, à escassez de estudos clínicos randomizados e à dificuldade em comparar coortes tratadas em momentos diferentes da epidemia do HIV (antes e após a introdução de HAART e profilaxia de infecções oportunistas).

Estudos iniciais utilizando quimioterapia intensiva em LNH-HIV observaram toxicidade excessiva quando comparados com HIV negativos tratados com o mesmo regime de quimioterapia, além de menores taxas de resposta e sobrevida (13). Um dos primeiros estudos a avaliar a res-

posta do LNH-HIV a um regime intenso que, nesse caso, incluía metotrexate e citarabina em doses altas foi interrompido precocemente. Houve um excesso de infecções oportunistas relacionadas ao tratamento (7/9 pacientes), baixa taxa de resposta (33%) e menor sobrevida geral (6 meses) em comparação com pacientes similares tratados com metotrexate, bleomicina, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina e dexametasona (m-BACOD) em dose padrão (11 meses) (43).

O próximo passo foi a tentativa de reduzir as doses, com o objetivo de melhorar a tolerância e reduzir a incidência de infecções oportunistas. Em 1991, Levine et al. relataram os resultados de sua experiência com m-BACOD em dose reduzida, associado à profilaxia rotineira do SNC com ara-C intratecal e manutenção com zidovudina (azT) por 12 meses após o final da quimioterapia (38). Seus pacientes apresentavam contagem mediana de CD4 de 150/mm³, e cerca de metade dos linfomas era do tipo LPCNC. A taxa de resposta clínica completa (RCC) observada foi de 46%, e a sobrevida geral mediana de 6,5 meses, similar ao anteriormente relatado com regimes intensos. O mesmo grupo relatou posteriormente seus resultados com o mesmo regime, mas associado ao anti-retroviral zalcitabina (ddC) durante a administração da quimioterapia. A taxa de RCC foi de 56%, e a sobrevida geral, para o grupo como um todo, de 8,1 meses. O uso concomitante de ddC foi associado à incidência de neutropenia similar à vista em pacientes tratados com m-BACOD, em dose reduzida e sem anti-retrovirais, sugerindo que uma possível mielossupressão induzida pelo ddC foi compensada pelo controle da infecção pelo HIV e de seus efeitos deletérios sobre a mielopoiese (18).

Uma questão não respondida, porém, é se pacientes com fatores de melhor prognóstico e imunidade relativamente preservada poderiam se beneficiar de quimioterapia de combinação tradicional ou mais agressiva. Gisselbrecht et al. trataram 141 pacientes com CD4 mediano de 227/mm³, *performance* preservada e sem infecções oportunistas ativas com um regime intenso constituído de doxorubicina, ciclofosfamida, vindesina e bleomicina (ACVB), seguido por uma fase de consolidação com metotrexate em dose alta, ifosfamida, etoposide, asparaginase e citarabina (LNH-84). Desses linfomas, 70% eram de alto grau, e cerca de 40% representavam linfomas de Burkitt. Apesar de uma alta taxa de RCC (63%), a sobrevida geral observada de 9 meses não foi expressivamente maior do que a relatada em pacientes tratados com regimes menos intensos (37). Isso foi atribuído ao fato de um bom controle do linfoma não corresponder necessariamente a um bom controle da infecção pelo HIV. Nessa coorte de pacientes tratados na era pré-HAART, 50% das mortes foram devidas a causas não tumorais, e 23 dos 89 pacientes que alcançaram RCC morreram por infecções oportunistas, sem evidência de linfoma.

Uma outra tentativa de responder essa questão vem de um estudo europeu, em que os pacientes foram estratificados de acordo com nível de CD4, diagnóstico prévio de SIDA e "performance status" em diferentes grupos de risco. Pacientes sem fatores prognósticos adversos foram randomizados para receber ACVB ou ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona (CHOP), sem diferenças significativas em taxas de resposta ou sobrevida geral. Aqueles com um fator de risco foram, por outro lado, randomizados para receber CHOP em dose padrão ou com redução de 50%. Apesar de melhores taxas de resposta ao CHOP em dose plenas (59 *versus* 35%), as sobrevidas obtidas foram comparáveis (44).

Finalmente, o *AIDS Clinical Trials Group* publicou, em 1997, um grande estudo randomizado comparando as evoluções de 198 pacientes com LNH-HIV (62% com LDGC) tratados com m-BACOD em dose padrão ou reduzida (45). Embora taxas de resposta (52 x 41%) e sobrevida (31 x 35 semanas) fossem comparáveis entre dose padrão e reduzida, respectivamente, houve menor toxicidade hematológica relacionada ao esquema com doses baixas. Isso se manteve no subgrupo com CD4 > 200/mm³, embora os próprios autores e outros (45,46) ressaltem que esse subgrupo era pequeno e não havia poder estatístico suficiente para essa análise.

De um modo geral, pode-se concluir que as tentativas de equilibrar dano imune induzido pela quimioterapia, reduzindo as doses das drogas, com a necessidade de doses efetivas não alcançaram resultados satisfatórios. Isso não é surpreendente, já que é sabido que a intensidade de dose durante as primeiras 12 semanas de quimioterapia para LNH de alto grau é um fator preditivo forte da probabilidade de sobrevida a longo prazo (47). Assim, os próximos estudos conduzidos focaram-se em esquemas infusionais, em uma tentativa de preservar a intensidade de dose.

O estudo pioneiro, nesse sentido, foi conduzido no *Albert Einstein Cancer Centre*, usando ciclofosfamida, doxorubicina e etoposide (CDE) infusional, associado ao anti-retroviral didanosina (ddI) e filgrastima. O uso de ddI foi relacionado a menos leucopenia, neutropenia, plaquetopenia e menor necessidade de transfusões, mas não diminuiu a queda de CD4 induzida pela quimioterapia. Em 25 pacientes com CD4 mediano de 117/mm³, a taxa de RCC foi de 56%, e a sobrevida geral, de 18 meses (48). O mesmo grupo posteriormente relatou resultados similares com CDE associado à HAART, porém com mais mucosite (49).

Da mesma forma, o *National Cancer Institute* tem relatado um regime de quimioterapia infusional, o EPOCH modificado (etoposide, prednisona, vincristina, ciclofosfamida e doxorubicina), que se baseia em duas estratégias para aumentar a intensidade de dose. A primeira é o ajuste inicial da dose de ciclofosfamida de acordo com nível de CD4 e, nos ciclos subseqüentes, de acordo com o

nadir de neutrófilos do ciclo anterior. Isso, enquanto reduziu a intensidade de dose da ciclofosfamida para 56% do previsto, garantiu que os agentes infusionais fossem administrados em uma intensidade de dose de mais de 90%. A segunda estratégia, relativamente controversa, foi a suspensão de todos os anti-retrovirais pela duração da quimioterapia, evitando potenciais interações farmacocinéticas e sobreposições de toxicidade, que poderiam comprometer a intensidade de dose (31). Em um grupo de 39 pacientes (79% com LDGC), observou-se 74% de RCC e, em um período de seguimento mediano de 53 meses, 73% de sobrevida livre de progressão e 60% de sobrevida geral (50).

Investigadores no *MD Anderson Cancer Center* relataram seus resultados com ciclofosfamida hiperfracionada, vincristina, doxorubicina e dexametasona (Hyper-CVAD) alternados com metotrexate e ara-C associado à HAART em 13 pacientes com linfoma ou leucemia de Burkitt e HIV positivos, apresentando 92% de RCC e sobrevida mediana de 12 meses (5). Os resultados mais relevantes desse estudo foram a demonstração da segurança e do benefício do uso associado de HAART à quimioterapia. Não houve aumento de toxicidade em relação a pacientes com linfoma de Burkitt HIV negativos tratados de modo similar.

De fato, o uso ou não de HAART em associação com a quimioterapia ainda é uma questão a ser resolvida. Potenciais pontos negativos dessa associação incluem alterações farmacocinéticas ainda não conhecidas, sobreposição de toxicidades e incapacidade de administrar otimamente as medicações em conjunto. Inibidores da protease e o inibidor da transcriptase reversa não-análogo nucleosídeo (ITRNN) delavirdina são inibidores do citocromo P450 e podem levar ao acúmulo de drogas que são substrato para esse sistema. Por outro lado, os ITRNN efavirenz e nevirapina são indutores do P450 e podem levar a reduções das concentrações das drogas e, também, da sua eficácia (31).

Anti-retrovirais e quimioterapia têm freqüentemente toxicidades superponíveis, especialmente o azT (mielossupressão) e o ddI (associado à neuropatia periférica, como os alcalóides da vinca). Isso, aliado ao fato de que a intolerância gastrointestinal relacionada à quimioterapia pode comprometer a adesão ou causar má absorção dos anti-retrovirais, pode levar à indução de resistência viral (31). Uma evidência favorável ao não uso do HAART é a do estudo com EPOCH, em que os anti-retrovirais foram suspensos pelas 16 semanas de quimioterapia e imediatamente reinstituídos após o último dia de infusão. Apesar de essa série representar os melhores dados de sobrevida na literatura para LNH-HIV, após o reinício de HAART, foram necessários 3 meses para que se reassumisse o controle virológico e 12 meses para que os níveis de CD4 retornassem aos valores pré-tratamento (50).

Por outro lado, existem vários possíveis benefícios na associação de HAART com quimioterapia antilinfoma. Esses incluem potencial redução na incidência de infecções oportunistas; prevenção na queda de CD4 induzida pela quimioterapia e manutenção da supressão virológica durante o tratamento. Várias evidências sustentam essa abordagem. Por exemplo, para 44 pacientes italianos com LNH-HIV tratados com combinação de quimioterapia e HAART, a probabilidade de sobrevida em 1 ano foi maior para pacientes com resposta imunológica ou virológica ao HAART (51). Nos pacientes com linfoma ou leucemia de Burkitt tratados com Hyper-CVAD, o uso de HAART foi fortemente associado com evolução favorável. Seis de um total de sete pacientes que receberam HAART desde o início da quimioterapia estão vivos e em RCC após um seguimento mediano de 29 meses. Os quatro pacientes que não receberam HAART morreram (5). Também favorável ao impacto positivo do uso de HAART sobre a evolução de LNH-HIV é a constatação de uma melhora na sobrevida dessa patologia do período de 1993-4 a 1997-8, coincidente com a introdução do uso disseminado de anti-retrovirais (12).

Uma outra diferença importante no tratamento do LNH-HIV em relação ao LNH na população em geral diz respeito à necessidade de profilaxia do SNC. Como já discutido, o SNC é envolvido em cerca de 20% dos casos no diagnóstico, e até 35% dos pacientes tratados desenvolverão uma recorrência meníngea durante o curso de sua doença. Em função disso, vários autores (4,31) recomendam o uso de quimioterapia intratecal profilática a todos os pacientes com LNH-HIV. Isso tem se tornado especialmente importante, já que, à medida que se alcança um melhor controle sistêmico sobre a doença, a possibilidade de o SNC comportar-se como um “santuário” se torna maior. No estudo que envolveu o uso de m-BACOD em dose baixa, a associação rotineira de quimioterapia intratecal profilática fez com que nenhum dos respondedores ao tratamento apresentasse recidiva posterior no SNC (38).

Por outro lado, outros recomendam profilaxia do SNC apenas naquelas situações de mais alto risco (histologia Burkitt ou Burkitt-like, envolvimento extenso de seios da face, base do crânio e da medula óssea), como seria feito para LNH em HIV negativos (13,48). Um estudo identificou como fatores preditivos do envolvimento do SNC: doença extranodal no diagnóstico, além do SNC, recidiva extrameníngea e infecção tumoral por EBV. Os autores recomendam que profilaxia seja restrita a esses pacientes com risco mais elevado (34).

Casos com envolvimento do SNC são variavelmente tratados com combinações de radioterapia para

o SNC e quimioterapia intratecal. A quimioterapia intratecal é administrada inicialmente em uma frequência maior, até que o liquor torne-se negativo para células malignas, passando-se, posteriormente, para um regime profilático por períodos variáveis.

As opções de tratamento para LNH-HIV recidivado ou refratário são extremamente limitadas, e muitos médicos recomendariam apenas cuidados de suporte nessas circunstâncias. Um dos melhores resultados relatados é com o uso de ESHAP, que alcançou 62% de respostas e sobrevida de cerca de 6 meses após a recidiva, mas às custas de toxicidade hematológica significativa (52). Mitoguazona, em monoterapia, a pacientes que falharam a um ou mais esquemas prévios produziu 23% de respostas e sobrevidas medianas de 2,6, 21,5 e 5,6 meses para o grupo como um todo, para os pacientes que alcançaram RCC e para os pacientes com resposta parcial, respectivamente (52).

Pela possibilidade de um melhor controle da SIDA subjacente com anti-retrovirais, novas opções, como rituximab (anti-CD20) e quimioterapia em doses altas seguida de transplante de medula óssea (TMO) autólogo, vêm sendo estudadas (53). Recentemente, rituximab foi adicionado à CDE infusional, produzindo 86% de RCC e sobrevida em 2 anos de 80%, com toxicidade hematológica considerável, mas sem aumento no risco de infecções (54). Um grupo de nove pacientes com LNH-HIV de alto grau e com alto risco de acordo com o IPI foi transplantado na primeira remissão. Sete de nove pacientes permanecem em remissão após um seguimento mediano de 19 meses. Os níveis de CD4 foram restaurados aos valores prévios ao TMO nos pacientes aderentes ao HAART, e a taxa de complicações infecciosas ou relacionadas ao condicionamento foi equivalente à de HIV negativos (55).

Conclui-se que a melhor opção de tratamento para LNH-HIV ainda é controversa, especialmente pela dificuldade em comparar resultados de pacientes tratados em momentos diferentes da epidemia do HIV. Serão necessários estudos randomizados que comparem os esquemas infusionais aos regimes em *bolus*, para garantir que as vantagens em termos de resposta e sobrevida devam-se verdadeiramente às diferenças nos esquemas de quimioterapia, e não ao impacto favorável do HAART na evolução de pacientes com SIDA.

No Serviço de Oncologia do HCPA, as seguintes recomendações foram definidas em reunião clínica:

- EPOCH modificado (31) é o regime escolhido rotineiramente; alternativamente, regimes de quimioterapia em dose reduzida podem ser preferidos em pacientes com contagem de CD4 baixa ou com

múltiplas infecções oportunistas prévias e "performance status" comprometido.

- Os anti-retrovirais devem ser mantidos se já em uso ou iniciados, e não são suspensos durante a quimioterapia. Preferencialmente, deve-se evitar o uso de azT pelo potencial mielossupressivo, e vigilância estrita deve ser realizada sobre aderência e intolerância ao tratamento. É importante lembrar que a queda de CD4 induzida pela quimioterapia pode dificultar a avaliação da resposta ao HAART.
- Punção lombar faz parte do estadiamento, e recomenda-se quimioterapia intratecal profilática rotineira a todos os pacientes com LNH-HIV.
- Como para todos os LNH, o diagnóstico histológico preciso, de acordo com as classificações mais recentes (REAL/WHO), deve ser buscado.

AGRADECIMENTO

Os autores agradecem ao Dr. Cláudio Garcia Brunstein, médico do Serviço de Oncologia do HCPA, pela revisão do texto e colaboração com sugestões e críticas valiosas.

Nota complementar

"A capacidade e a necessidade de se estabelecer um índice de prognóstico específico para os pacientes com linfoma não-Hodgkin associado ao HIV foram prospectivamente estudadas em uma coorte de 111 pacientes tratados após 1996, na chamada era da terapia anti-retroviral altamente ativa (HAART).

Numa época onde o uso de HAART deve ser recomendado, o estudo também comprova a melhora do prognóstico de pacientes com o uso rotineiro de HAART.

Os parâmetros usados para a composição do IPI dos pacientes com LDGC sem HIV (confirmados como tendo capacidade discriminatória na coorte atual), em conjunto com o número de linfócitos CD4-positivos (mais ou menos que 100 células x 10⁶/L), geram uma capacidade discriminatória de quatro estratos de pacientes com prognóstico diferenciado (sobrevida em um ano de 82%, 47%, 20% e 15%). Esse reconhecimento clínico e laboratorial de simples obtenção permite oferecer oportunidades de tratamentos diferenciados para pacientes com grande heterogeneidade no comportamento." (Bower M, Gazzard B, Mandalia S et al. A prognostic index for systemic AIDS-related non-Hodgkin lymphoma treated in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2005;143:265-73.)

REFERÊNCIAS

1. Brasil, Ministério da Saúde, Coordenação Nacional de DST e AIDS. A epidemia da AIDS no Brasil: situação e tendências. Brasília: Ministério da Saúde; 1997.
2. Ziegler JL, Beckstead JA, Volberding P, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in 90 homosexual men. Relation to generalized lymphadenopathy and the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1984;311(9):565-70.
3. Goedert JJ, Cote TR, Virgo P, et al. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. *Lancet* 1998;351:1833-9.
4. Levine AM. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma. *Blood* 1992;80(1):8-20.
5. Cortes J, Thomas D, Rios A, et al. Hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone and highly active antiretroviral therapy for patients with acquired immunodeficiency syndrome-related Burkitt lymphoma/leukemia. *Cancer* 2002;94(5):1492-9.
6. Pluda JM, Venzon DJ, Tosato G, et al. Parameters affecting the development of non-Hodgkin's lymphoma in patients with severe human immunodeficiency virus infection receiving antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 1993;11:1099-107.
7. Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, et al. AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study. *Lancet* 2000;356:291-6.
8. Matthews GV, Bower M, Mandalia S, et al. Changes in acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2000;96(8):2730-4.
9. Ledergerber B, Telenti A, Egger M. Risk of HIV related Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma with potent antiretroviral therapy: prospective cohort study. *BMJ* 1999;319:23-4.
10. Levine AM, Seneviratne L, Espina BM, et al. Evolving characteristics of AIDS-related lymphoma. *Blood* 2000;96(13):4084-90.
11. Grulich AE, Li Y, McDonald AM, et al. Decreasing rates of Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in the era of potent combination anti-retroviral therapy. *AIDS* 2001;15(5):629-33.
12. Besson C, Goubar A, Gabarre J, et al. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2001;98(8):2339-44.
13. Bower M. The management of lymphoma in the immunosuppressed patient. *Best Pract Res Clin Haematol* 2002;15(3):517-32.
14. Gaidano G, Carbone A, Dalla-Favera R. Pathogenesis of AIDS-related lymphomas. *AJP* 1998;152(3):623-30.
15. Przybylski GK, Goldman J, Ng VL, et al. Evidence for early B-cell activation preceding the development of Epstein-Barr-negative Acquired Immunodeficiency Syndrome-related Lymphoma. *Blood* 1996;88(12):4620-9.
16. Riboldi P, Gaidano G, Schettino EW, et al. Two acquired immunodeficiency syndrome-associated Burkitt's lymphomas produce specific anti-IgM cold agglutinins using somatically mutated Vh4-21 segments. *Blood* 1994;83(10):2952-61.
17. Yaweltz S, Cumberland WG, van der Meyden M, et al. Elevated serum levels of soluble CD23 (sCD23) precede the appearance of acquired immunodeficiency syndrome-associated non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1995;85(7):1843-9.
18. Levine AM, Tulpule A, Espina B, et al. Low dose methotrexate, bleomycin, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, and dexamethasone with zalcitabine in patients with acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma. *Cancer* 1996;78(3):517-26.
19. Jones KD, Aoki Y, Chang Y, et al. Involvement of interleukin-10 (IL-10) and viral IL-6 in the spontaneous growth of Kaposi's sarcoma herpes virus-associated infected primary effusion lymphoma cells. *Blood* 1999;94(8):2871-9.
20. Cesarman K, Chang Y, Moore PS, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpes virus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-based lymphomas. *N Engl J Med* 1995;332:1186-91.
21. Nador RG, Cesarman E, Chadburn A, et al. Primary effusion lymphoma: a distinct clinicopathologic entity associated with the Kaposi's sarcoma-associated herpes virus. *Blood* 1996;88(2):645-56.
22. Ometto L, Menin C, Masiero S, et al. Molecular profile of Epstein-Barr virus in Human immunodeficiency virus type 1-related lymphadenopathies and lymphomas. *Blood* 1997;90(1):313-22.
23. van Baarle D, Hovenkamp E, Callan MFC, et al. Dysfunctional Epstein-Barr virus (EBV)-specific CD8+ T lymphocytes and increased EBV load in HIV-1 infected individuals progressing to AIDS-related non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2001;98(1):146-55.
24. Birx DL, Redfield RR, Tosato G. Defective regulation of Epstein-Barr virus infection in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) or

- AIDS-related disorders. *N Engl J Med* 1986;314(14):874-9.
25. Carbone A, Tirelli U, Gloghini A, et al. Human immunodeficiency virus-associated systemic lymphomas may be subdivided into two main groups according to Epstein-Barr viral latent gene expression. *J Clin Oncol* 1993;11(9):1674-81.
 26. Gaidano G, Gloghini A, Gattel V, et al. Association of Kaposi's sarcoma-associated herpes virus-positive primary effusion lymphoma with expression of the CD 138/syndecan-1 antigen. *Blood* 1997;90(12):4894-900.
 27. Larocca LM, Capello D, Rinelli A, et al. The molecular and phenotypic profile of Primary central nervous system lymphoma identifies distinct categories of the disease and is consistent with histogenetic derivation from germinal center-related B cells. *Blood* 1998;92(3):1011-9.
 28. Shibata D, Weiss LM, Hernandez AM, et al. Epstein-Barr virus-associated non-Hodgkin's lymphoma in patients infected with the immunodeficiency virus. *Blood* 1993;81:2102-9.
 29. Tirelli U, Franceschi S, Carbone A. Malignant tumors in patients with HIV infection. *BMJ* 1994;308:1148-53.
 30. Carbone A, Gaidano G, Gloghini A, et al. Differential expression of BCL-6, CD138/Syndecan-1, and Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein-1 identifies distinct histogenetic subsets of acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 1998;91(3):747-55.
 31. Little RF, Gutierrez M, Jaffe ES, et al. HIV-associated non-Hodgkin lymphoma. *JAMA* 2001;285:1880-5.
 32. Jones D, Ballestas ME, Kaye KM, et al. Primary-effusion lymphoma and Kaposi's sarcoma in a cardiac-transplant recipient. *N Engl J Med* 1998;339(7):444-9.
 33. Delecluse HJ, Anagnostopoulos I, Dallenbach F, et al. Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the immunodeficiency virus infection. *Blood* 1997;89(4):1413-20.
 34. Cingolani A, Gastaldi R, Fassone L, et al. Epstein-Barr virus infection is predictive of CNS involvement in systemic AIDS-related non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 2000;18(19):3325-30.
 35. Seneviratne L, Espina BM, Nathwani BN, et al. Clinical, immunologic, and pathologic correlates of bone marrow involvement in 291 patients with acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma. *Blood* 2001;98(8):2358-63.
 36. Whooley BP, Bernik S, Sarkis AY, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: increasingly AIDS-related. *Am Surg* 1998;64:137-43.
 37. Gisselbrecht C, Oksenhendler E, Tirelli U, et al. Human immunodeficiency virus-related lymphoma treatment with intensive combination chemotherapy. *Am J Med* 1993;95:188-96.
 38. Levine AM, Wernz JC, Kaplan L, et al. Low-dose chemotherapy with central nervous system prophylaxis and zidovudine maintenance in AIDS-related lymphoma. *JAMA* 1991;266(1):84-8.
 39. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;329(14):987-94.
 40. Straus DJ, Huang J, Testa MA, et al. Prognostic factors in the treatment of human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma: analysis of AIDS Clinical Trials Group protocol 142 - low dose versus standard-dose m-BACOD plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Clin Oncol* 1998;16(11):3601-6.
 41. Vaccher E, Tirelli U, Spina M, et al. Age and serum lactate dehydrogenase level are independent prognostic factors in human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin's lymphomas a single-institute study of 96 patients. *J Clin Oncol* 1996;14:2217-23.
 42. Levine AM, Sullivan-Halley J, Pike MC, et al. Human immunodeficiency virus-related lymphoma. Prognostic factors predictive of survival. *Cancer* 1991;68:2466-72.
 43. Gill PS, Levine AM, Krailo M, et al. AIDS-related malignant lymphoma: results of prospective treatment trials. *J Clin Oncol* 1987;5(9):1322-8.
 44. Tirelli U. Dose adjusted treatment in AIDS-related lymphoma [abstract]. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23(3):A12.
 45. Kaplan LD, Straus DJ, Testa MA, et al. Low-dose compared with standard-dose m-BACOD chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma associated with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1997;336(23):1641-8.
 46. Wilson WH, Sparano J. Chemotherapy for AIDS-related lymphomas [letter]. *N Engl J Med* 1997;337:1172-4.
 47. Kwak LW, Halpern J, Olshen RA, Horning SJ. Prognostic significance of actual dose intensity in diffuse large-cell lymphoma: results of a tree-structured survival analysis. *J Clin Oncol* 1990;8(6):963-77.
 48. Sparano JA, Wiernik PH, Hu X, et al. Pilot trial of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide plus didanosine and filgrastim in patients with human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1996;14(11):3026-35.
 49. Sparano JA, Lee S, Henry DH, et al. Infusional cyclophosphamide, doxorubicin & etoposide in HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: a review of the Einstein, Aviano and ECOG experience in 182

- patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23(3):A11.
50. Little RE, Pittaluga S, Grant N, et al. Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. *Blood* 2003;101:4653-9.
 51. Antinori A, Cingolani A, Alba L, et al. Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15(12):1483-91.
 52. Levine AM, Espina BM, Yuzon MN, et al. Treatment of relapsed/refractory AIDS-related lymphomas (AIDS-NHL) with high dose cytarbine (Ara-C)/Cisplatin combination regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23(3):A24.
 53. Levine AM, Tulpule A, Tessman D, et al. Mitoguazone therapy in patients with refractory or relapsed AIDS-related lymphoma: results from a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 1997;15(3):1094-103.
 54. Tirelli U, Spina M, Jaeger U. Infusional CDE with rituximab for the treatment of human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma: preliminary results of a phase I/II study. *Recent Results Cancer Res* 2002;159:149-53.
 55. Krishnan A, Molina A, Zaia J. Autologous stem cell transplantation for HIV-associated lymphoma. *Blood* 2001;98(13):3857-9.

DISFUNÇÃO ENDOTELIAL NA RESISTÊNCIA À INSULINA E DIABETES MELITO: EFEITOS DO EXERCÍCIO

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN INSULIN RESISTANCE AND DIABETES MELLITUS: EFFECTS OF EXERCISE

Carlos Alberto da Silva¹, Jorge Pinto Ribeiro², Waldomiro Carlos Manfroí²

RESUMO

Indivíduos com resistência à insulina e diabetes melito têm morbidade e mortalidade cardiovascular aumentada. A disfunção endotelial tem sido implicada na patogênese da doença vascular diabética. Essa função anormal ocorre precocemente, antes da manifestação da doença cardiovascular, caracterizando-se por redução do vasorelaxamento dependente do endotélio. Funções importantes são atribuídas ao endotélio vascular, como manutenção do tônus vascular, coagulação e fibrinólise, modulação da inflamação e agregação plaquetária. Estudos clínicos foram desenvolvidos no intuito de restaurar a função endotelial nas várias populações peculiares: diabéticos, saudáveis, hiperglicêmicos, hiperinsulinêmicos, hipertensos e hipercolesterolêmicos. Nesse sentido, intervenções com L-arginina, drogas de redução lipídica (estatinas), antioxidantes (vitamina C) e exercício físico parecem restaurar a função endotelial anormal. Mais especificamente, o exercício físico parece restaurar a síntese de óxido nítrico (ON), melhorando o vasorelaxamento vascular nesse tipo de indivíduo. O objetivo deste trabalho foi atualizar informações sobre função e disfunção endotelial no indivíduo com resistência à insulina e/ou diabetes melito. Metodologicamente, por meio de uma revisão da literatura, realizou-se uma pesquisa na base de dados MEDLINE e também foram utilizados outros trabalhos considerados relevantes. Foram relacionados 251 e 36 trabalhos, respectivamente, dentre os quais se aceitou um total de 127. Conclui-se que o indivíduo com resistência à insulina e/ou diabetes melito tem disfunção endotelial, alterando várias propriedades da função endotelial, e que o exercício físico pode recuperar algumas dessas propriedades.

Unitermos: Resistência à insulina, diabetes melito, disfunção endotelial, exercício físico.

ABSTRACT

Individuals with insulin resistance and diabetes mellitus have an increased cardiovascular morbidity and mortality, caused in part by vascular complications. Endothelial dysfunction has been implicated in the pathogenesis of vascular diabetic disease. This abnormal function of the vasculature precedes the cardiovascular disease and is associated with impaired endothelium-dependent vasorelaxation. Important functions are attributed to the vascular endothelium, such as maintenance of the vascular tone, coagulation and fibrinolysis, modulation of inflammation and platelet aggregation. Clinical trials have been performed aiming at restoring endothelial function in several populations, such as diabetics, hyperglycemics, hyperinsulinemics, hypertensives and hypercholesterolemics. In this sense, interventions employing L-arginine, lipid-lowering drugs (statins), antioxidants (vitamin C) and physical exercise seem to restore abnormal

¹ Setor de Prevenção e Reabilitação Cardiovascular Unicardio, Hospital de Santa Catarina, Blumenau, SC. Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS.

² Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS.

Correspondência: Carlos Alberto da Silva, Av. 21 de Janeiro, 1770, Centro, 89107-000, Pomerode, SC. Fone: (47) 387-3397 ou 8423-3333. E-mail: carlos_as@terra.com.br ou caalai@terra.com.br.

endothelial function. More specifically, physical exercise seems to restore the synthesis of nitric oxide, improving vasorelaxation in this type of patient. The objective of this study was to update information about endothelial function and dysfunction in patients with insulin resistance and/or diabetes mellitus. Our methodology consisted of a review of the literature on the MEDLINE database, and also included other relevant studies. We found 251 and 36 studies, respectively, and selected 127 among those. We conclude that patients with insulin resistance and/or diabetes mellitus present endothelial dysfunction, altering several endothelial function properties, and that physical exercise may restore some of these properties.

Key words: Insulin resistance, diabetes mellitus, endothelial dysfunction, physical exercise.

INTRODUÇÃO

Os estados de resistência à insulina (RI), principalmente de obesidade central e diabetes melito (DM) ou seu precursor, tolerância à glicose prejudicada (IG) (1), são caracterizados por uma capacidade reduzida da insulina de estimular a entrada de glicose nas células musculares e adipócitos, inibindo a lipólise no tecido adiposo (2) devido a um inapropriado nível de insulina no plasma, necessário para manter a homeostase metabólica (3). A RI mediada pela disposição de glicose não está limitada a indivíduos com DM tipo 2, podendo ser demonstrada em indivíduos não-diabéticos, especialmente em indivíduos obesos (4,5). O risco de doença cardiovascular (DCV) está aumentado em indivíduos com RI e DM, onde esta pode ter um papel de causa, mas as ações fisiológicas diversas da insulina sugerem que outros mecanismos patofisiológicos também podem contar para o risco elevado de DCV (6). Existem evidências de que a função vascular difere entre indivíduos com DM tipo 1 e DM tipo 2 (7). As mudanças funcionais da parede arterial podem favorecer o desenvolvimento de DCV em indivíduos com RI. O termo “disfunção endotelial” surgiu na literatura científica de maneira a rotular convenientemente a alteração da função endotelial vascular.

O reconhecimento de que o endotélio vascular não é somente uma camada em linha dos vasos sanguíneos, mas tem um papel vital na manutenção do fluxo do sangue, tônus vascular e permeabilidade, levou a uma apreciação de que a disfunção endotelial é central a muitas doenças vasculares, incluindo a DCV e o DM (8-15) – este último é comum e afeta atualmente 5 a 20% da sociedade ocidental.

O objetivo desta revisão foi abordar as relações entre função e disfunção endotelial e RI e DM, com ênfase nos efeitos do exercício físico sobre a melhora da reatividade vascular.

Metodologicamente, os artigos desta revisão foram identificados em uma pesquisa de literatura reali-

zada na base de dados MEDLINE, além de artigos considerados relevantes mas que não constavam na base. A pesquisa ficou restrita a artigos em língua inglesa publicados entre 1990 e 2003. Como combinação de termos, utilizaram-se as seguintes expressões: “disfunção endotelial” como palavras em títulos; e “RI”, “DM” e “exercício físico” como palavras em qualquer parte do trabalho. A pesquisa incluiu artigos originais e de revisão, e, ao final, foram aceitos 127 de um total de 251 trabalhos da base de dados e 36 artigos considerados relevantes mas que não constavam da base. Os critérios de aceitação foram: estudos randomizados controlados com grupos de controles concorrentes; estudos com ao menos 4 semanas de intervenção; populações de resistentes à insulina e diabéticos; publicação completa em jornal examinado e revisado; disponibilidade de todas as medidas de avaliação endotelial antes, durante e depois da intervenção; revisões abordando patofisiologia, aspectos moleculares e intervenções farmacológicas e não-farmacológicas da função endotelial na RI e em diabéticos.

DISFUNÇÃO ENDOTELIAL NA RI E NO DM

A progressão da doença macrovascular na RI e no DM está relacionada aos mecanismos de disfunção endotelial (16-20). Alterações no metabolismo de glicídios (hiperglicemia) e lipídeos, como a glicação não-enzimática de proteínas intra e extracelulares, o metabolismo de glicose via aldose-redutase com alterações da concentração de sorbitol-mioinositol, o aumento da síntese “de novo” do diacilglicerol proveniente de intermediários glicolíticos e subsequente ativação da via da proteína quinase C e o aumento da oxidação de proteínas e lipídeos, parecem estar diretamente relacionadas com a disfunção endotelial (21-27). O acentuado aumento do metabolismo da glicose na hiperglicemia diabética está associado a uma formação aumentada de

radicais livres (espécies de oxigênio reativo que, por conter elétrons não-pareados, são instáveis, mostrando intensa reatividade química, reagindo localmente, aceitando ou doando elétrons a outras moléculas para alcançar um estado mais estável) (28-31). Exemplos de radicais livres e algumas fontes incluem: radical hidroxila (OH), ânion superóxido (O_2^-), metais de transição como o ferro e cobre, peroxinitrito (ONOO-), enzima conversora de angiotensina (ACE), lipoproteína de baixa densidade (LDL), ativador mitogênico de proteína quinase (MAPK), nicotinamida dinucleotida (fosfato) (NADH/NAD(P)H), fator nuclear kappa B (NF-[kappa]B), lipoproteínas de baixa densidade oxidadas (ox-LDL), superóxido desmutase (SOD) (32-39).

A hiperinsulinemia compensatória ou RI tem sido identificada como um defeito inicial no desenvolvimento do DM, particularmente na presença de obesidade, sedentarismo ou dietas ricas em gordura (40,41). Tem sido proposto que a hiperinsulinemia seria um fator de risco independente para aterosclerose (42-45). Com efeito, trata-se de um peptídeo intensamente aterogênico, estimulando a produção de lipídeos, a proliferação de células musculares lisas, a síntese de colágeno e a produção de vários fatores de crescimento (46,47). Enquanto muita atenção foi dirigida à toxicidade da glicose, a possibilidade de toxicidade da insulina recebeu pouco interesse (48-50). A RI vascular, por si só, parece ser um fator principal na patologia vascular associada com obesidade central, hipertensão arterial (HA), dislipidemia e DM. Os papéis relativos da RI e da hiperinsulinemia na patologia vascular têm sido amplamente discutidos, mas nenhum dado definitivo provê um meio objetivo de avaliar separadamente as contribuições (51). Dados epidemiológicos disponíveis sugerem uma associação entre hiperinsulinemia e DCV, mas isso pode ser interpretado igualmente como um reflexo da RI (52).

Importante consideração deve ser dada ao estudo de Gaenger et al. (53), onde os autores evidenciam que, se por um lado, a hiperinsulinemia endógena prejudica o endotélio vascular, por outro, a infusão de insulina exógena parece melhorar a função endotelial em indivíduos com DM tipo 2. Porém, Playford & Watts (1) dizem que essa melhora ocorrida pela infusão de insulina está presente somente em indivíduos normais, potencializando a vasodilatação pela acetilcolina através da liberação de ON das células endoteliais. Portanto, a resposta vasodilatadora à insulina é perdida na RI, e o fluxo sanguíneo ao músculo esquelético é diminuído, possivelmente pela sensibilidade adrenérgica aumentada (54).

Inferindo-se sobre a base molecular da RI, o gene GLUT4 propriamente dito está normal no DM. Por outro lado, o que parece ter uma maior associação com a

RI são os ácidos graxos livres (FFA) e os triglicérides (55). Os FFA parecem atrapalhar a ativação de insulina do GLUT4, seja pelo seu efeito no tráfego vesicular, por inibir a atividade de GLUT4 ou por interferir na cascata sinalizadora de insulina (56).

A RI – ou sua síndrome na disfunção endotelial – está diretamente relacionada com marcadores celulares homeostáticos, inflamatórios e endoteliais (57-59). Esses marcadores celulares ou fatores derivados do endotélio podem modificar profundamente a função plaquetária, bem como o estado contrátil e proliferativo das células musculares lisas vasculares (VSMC), tais como: fator de relaxamento derivado do endotélio (EDRF) ou ON e a prostaciclina (PGI₂), vasodilatadores e potentes inibidores da função plaquetária e o fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF). Por outro lado, as células endoteliais podem também produzir substâncias vasoconstritoras e promotoras de crescimento celular (por estimular a proliferação das VSMC), tais como: endotelina-1 (ET-1) (60), angiotensina II, tromboxane A₂ e prostaglandina A₂ (PGH 2). Outros marcadores também estão alterados, como: proteína C-reativa (CRP) (61), fator von Willebrand (vWF) (62-64), trombomodulina (65), selectina-E, molécula de adesão intracelular (ICAM), molécula de adesão à célula vascular (VCAM), fator de necrose tumoral- α (TNF- α) (66,67), inibidor do ativador do plasminogênio tipo-1 (PAI-1), ativador do tecido do plasminogênio (t-PA), inibidor do caminho do fator de tecido (TFPI) e fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) (68).

Portanto, parece que o papel da RI e/ou do DM, bem como o possível envolvimento confundidor de outros fatores de DCV, como obesidade central (69-71), HA (72-77) e dislipidemia, dão evidências de que, na disfunção vascular, o papel protetor do endotélio está diminuído, ao passo que a produção de mediadores vasoconstritores, pró-agregatórios e pró-mitogênicos está mantida ou acentuada.

ON versus endotelina

Um aspecto central da função endotelial prejudicada na presença de RI e/ou DM, bem como de fatores para DCV, é o prejuízo na bioatividade do ON derivado do endotélio (NOED) (78). Presumivelmente, existe uma perda de produção endotelial e/ou biodisponibilidade de ON nessas desordens (79-82). O ON é sintetizado da L-arginina precursora em uma reação catalisada pela síntese endotelial de ON (eNOS) e continuamente liberado do endotélio. O NOED regula o tônus vascular através de uma ação dilatadora sobre as células vasculares do músculo liso que dependem da ativação de guanilato ciclase e estimula a geração de guanosina monofosfato

cíclico (cGMP), o qual, por sua vez, leva a uma diminuição nos níveis intracelulares de Ca^{++} , resultando em um relaxamento do músculo liso e vasodilatação (83). Numerosas condições caracterizadas por uma disponibilidade prejudicada de ON têm revelado associação com a síntese acentuada de ET-1 (84).

Dados sugerindo uma ligação entre insulina e ET-1 provêm uma nova dimensão a essa questão (51). De particular interesse são as descobertas que destacam um efeito significativo da insulina de estimular diretamente a produção e liberação de ET-1 das células endoteliais (85). A ET-1 é um potente vasoconstritor peptídeo secretado pelas células endoteliais em resposta a insulina e outros agonistas (86), e os níveis circulantes desse vasoconstritor estão elevados em sujeitos com RI (87,88) e naqueles com aterosclerose (89), sugerindo uma possível ligação patogênica; porém, sua concentração sérica em indivíduos normais é baixa. Os níveis circulantes de ET-1 foram registrados (90), mas não em todos (91,92) os estudos de RI em humanos. Verificou-se que a elevação de ET-1 é proporcional à hiperinsulinemia (93) e que a perda de peso devido à dieta e ao exercício físico pode reduzir as concentrações de insulina e ET-1 (94). Além disso, elevações nos níveis circulantes de insulina por administração exógena em controles normais e em sujeitos com RI demonstraram elevar agudamente a ET-1 circulante (95,96), embora, de novo, descobertas desencontradas existam (97,98).

EFEITO DO EXERCÍCIO FÍSICO

As manifestações clínicas da DCV dependem de alguns processos patofisiológicos inter-relacionados, dentre as quais a disfunção endotelial é apenas uma (99,100). Autores argumentam que o endotélio tem um papel vital na aterosclerose e suas manifestações (101-106). Para tanto, terapias de tratamento farmacológico – como redução de colesterol (107), antioxidantes (108), estrógeno, bloqueadores de canais de Ca^{++} , L-arginina (109) e outros – e não-farmacológico – exercício físico – estão sendo bastante evidenciadas em ensaios clínicos (110,111).

Mais especificamente, o exercício físico parece ser um meio eficaz para se melhorar a função endotelial anormal em indivíduos com RI e/ou DM. Há uns 20 anos, estudos vêm mostrando cada vez mais evidências de que o exercício físico pode modificar o controle da resistência vascular (112,113). A vasodilatação dependente do endotélio (ON) não está prejudicada somente com a DCV evidente, mas também com fatores de risco vasculares convencionais, como o DM e a síndrome plurimetabólica ou síndrome X, que podem melhorar com intervenções apropriadas. Especificamente em pa-

cientes DM tipo 2 não dependentes de insulina, a função dependente do endotélio (ON) geralmente tem se revelado deprimida. A disfunção endotelial é considerada uma manifestação prematura e integral da DCV (aterosclerótica), e a melhora dessa função reflete benefício antiaterogênico. Percebeu-se que a prática de exercício físico ou aumentos crônicos no fluxo de sangue induzem a melhoras na função vascular dependente do endotélio (114).

O fato de a função endotelial estar anormal na RI e no DM faz do exercício físico um importante e fundamental aliado no tratamento dos indivíduos com essas características. No estudo de Di Carli et al. (115), que incluiu 35 indivíduos (18 DM tipo 1, 17 DM tipo 2 e 11 controles) e utilizou a tomografia de emissão de pósitrons como avaliação, verificou-se que, nos indivíduos com DM, a função endotelial estava prejudicada, diferentemente do grupo controle. A principal nova descoberta dos últimos anos é que o treinamento de exercício melhora a função endotelial prejudicada na RI e no DM. Maiorana et al. (114), em seu estudo com 15 indivíduos diabéticos divididos em dois grupos, onde um dos grupos participou de 8 semanas de treinamento de exercício aeróbico e de circuito, evidenciaram que houve melhora da função endotelial. Isso está de acordo com outros estudos com pacientes com essas alterações (116,117). Índícios sugerem que essa melhora da função endotelial ocorre pelo aumento na biodisponibilidade da eNOS.

A relevância clínica potencial dessas descobertas está destacada pelo papel crítico do ON como uma molécula antiaterogênica. Altos níveis de morbidade e mortalidade cardiovascular no DM tipo 2 e descobertas prévias de intervenções que possam melhorar a função endotelial (112-117) também estão associados com morbidade e mortalidade melhorada. Os efeitos benéficos do exercício sobre a função vascular estão relacionados ao fluxo elevado (implicando adaptações crônicas do sistema vasodilatador), ao despojo do estresse sobre o endotélio (não somente pelo fluxo elevado, mas também pelas alterações hemodinâmicas, frequência cardíaca, pressão arterial e efeitos metabólicos perto da vascularidade), a efeitos metabólicos gerais e ao aumento sustentável sobre a síntese de ON (114).

Lavrencic et al. (116) estudaram 30 homens saudáveis com síndrome plurimetabólica avaliados pelo eco-Doppler ultra-som da artéria braquial após uma intervenção com exercício aeróbico durante 12 semanas, três vezes por semana, na qual melhorou a dilatação dependente do endotélio com uma resposta sistêmica. Maiorana et al. (114) confirmam esse achado, destacando que o efeito do treinamento de exercício físico parece ser generalizado, e não restrito ao leito vascular do músculo esquelético especificamente treinado.

Rigla et al. (117), avaliando 27 sujeitos diabéticos tipo 1 e tipo 2 com exame de sangue laboratorial, que fizeram exercício físico três vezes por semana, durante 3 meses, com uma intensidade de 65 a 75% da frequência cardíaca máxima obtida por teste de esforço, mostraram que, além de melhorar outras anormalidades metabólicas, ou justamente em adição a essas melhoras, o treinamento físico normalizou as altas concentrações de trombomodulina (TM) no plasma.

Um aspecto importante desse tipo de intervenção nesses indivíduos é que, além da influência na função do endotélio vascular, outros benefícios são adquiridos, tais como: as condições cardiorrespiratórias e musculares estão aumentadas, implicando associação com menores riscos de DCV (118); a pressão arterial (PA) está fortemente melhorada (119); o exercício proporciona um perfil menos aterogênico de lipídeos (120); melhora da sensibilidade à insulina, fato que melhora os fatores de risco da DCV; melhora marcante do controle glicêmico (121); contribuição para mudanças na composição corporal (diminui a obesidade); e bem-estar psicológico (122).

A inatividade física resulta em sensibilidade à insulina marcadamente diminuída (123). No estudo de Duncan et al. (124), com treinamento de exercício aeróbico de 6 meses de duração avaliando a sensibilidade à insulina em 18 indivíduos sedentários, observou-se um aumento na atividade de sensibilidade à insulina, sem perda de peso e mudanças de lipídeos de jejum. Pérez-Martin et al. (4) chegaram a essa melhora em seu estudo. Por outro lado, bastam 5 dias de destreinamento para reduzir significativamente a melhora induzida pelo treinamento na ação da insulina e, concomitantemente, na entrada muscular de glicose (125). Entretanto, a atividade física regular, além de influenciar positivamente o metabolismo de glicose em estados de RI, melhora também outros fatores da síndrome X.

Muito importante e merecedor de destaque é o nível de intensidade do exercício físico para estimular melhora na função endotelial. As recomendações mais comuns propõem exercícios de intensidade leve a moderada (126). Poucos estudos focalizaram a intensidade do exercício, embora Tanasescu et al. (127) tenham encontrado, em sua pesquisa, que o aumento da intensidade melhorou o risco de DCV e morte em indivíduos diabéticos.

CONCLUSÕES

O estado de RI diminui a capacidade da insulina de estimular a entrada de glicose nas células musculares e nos adipócitos. O risco de DCV está aumentado na

RI e no DM, e inicialmente à DCV parece ocorrer disfunção do endotélio vascular.

A hiperinsulinemia, quadro encontrado na RI e/ou no DM, está associada à formação de radicais livres, como OH ou O₂. A hiperinsulinemia está identificada como um defeito inicial no desenvolvimento do DM, intensificando a aterogênese pela estimulação de lipídeos, proliferação de VSMC, síntese de colágenos e produção de alguns fatores de crescimento. A RI associada com obesidade central, HA, dislipidemia e DM está diretamente relacionada com a patologia vascular. Doses aumentadas de insulina exógena, agudamente, parecem melhorar a disfunção endotelial, embora doses aumentadas endógenas pareçam prejudicar a função endotelial normal. Os FFA e triglicerídeos parecem prejudicar a ativação de insulina no GLUT4.

Ocorre um prejuízo na biodisponibilidade de ON, sendo este considerado um aspecto central da disfunção endotelial na presença de RI e/ou DM, bem como de fatores para DCV. Outro aspecto é a produção de ET-1 nos indivíduos com RI, onde este, que é um potente vasoconstritor, está elevado.

O exercício físico aeróbico parece ser um meio eficaz no tratamento da disfunção endotelial em indivíduos com RI e/ou DM, além de trazer outras melhoras metabólicas e hemodinâmicas.

REFERÊNCIAS

1. Playford D, Watts GF. Endothelial dysfunction, insulin resistance and diabetes: exploring the web of causality. *Aust N Z J Med* 1999;29(4):523-34.
2. Baron AD. Insulin resistance and vascular function. *J Diabetes Complications* 2002;16:92-102.
3. O'Doherty R, Stein D, Foley J. Insulin resistance. *Diabetologia* 1997;40:B10-5.
4. Pérez-Martin A, Raynaud E, Mercier J. Insulin resistance and associated metabolic abnormalities in muscle: effects of exercise. *Obes Rev* 2001;2:47-59.
5. Martin Jadraque L, Mostaza JM. Endothelial dysfunction and metabolic syndrome. *Rev Esp Cardiol* 1998;51(Suppl 4):19-23.
6. Thorne S, Mullen MJ, Clarkson P, Donald AE, Deanfield JE. Early endothelial dysfunction in adults at risk from atherosclerosis: different responses to L-arginine. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(1):110-6.
7. Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implications. *Prog Cardiovasc Dis* 1997;39(4):287-324.

8. Tooke JE, Goh KL. Endotheliopathy precedes type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21(12):2047-9.
9. López-Farré A, Farré J, Sánchez de Miguel L, Romero J, González-Fernández F, Casado S. Endothelial dysfunction: a global response. *Rev Esp Cardiol* 1998;51(Suppl 6):18-22.
10. Bellamy MF, Goodfellow J, Tweddel AC, Dunstan FD, Lewis MJ, Henderson AH. Syndrome X and endothelial dysfunction. *Cardiovasc Res* 1998;40(2):410-7.
11. McVeigh GE, Cohn JN. Endothelial dysfunction and the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep* 2003;3(1):87-92.
12. Feener EP, King GL. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: role in cardiovascular disease. *Heart Fail Monit* 2001;1(3):74-82.
13. Mather KJ, Mirzamohammadi B, Lteif A, Steinberg HO, Baron AD. Endothelin contributes to basal vascular tone and endothelial dysfunction in human obesity and type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51(12):3517-23.
14. Wascher TC. Endothelial transport processes and tissue metabolism: evidence of microvascular endothelial dysfunction in insulin-resistant diseases? *Eur J Clin Invest* 1997;27(10):831-5.
15. Pinkney JH, Stehouwer CD, Coppack SW, Yudkin JS. Endothelial dysfunction: cause of the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 1997;46(Suppl 2):S9-13.
16. Arcaro G, Cretti A, Balzano S, et al. Insulin causes endothelial dysfunction in humans: sites and mechanisms. *Circulation* 2002;105(5):576-82.
17. Jonkers JJ, van de Ree MA, Smelt AH, de Man FH, Jansen H, Meinders AE, van der Laarse A, Blauw GJ. Insulin resistance but not hypertriglyceridemia per se is associated with endothelial dysfunction in chronic hypertriglyceridemia. *Cardiovasc Res* 2002;53(2):496-501.
18. Goodfellow J, Owens D, Henderson A. Cardiovascular syndrome X, endothelial dysfunction and insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract* 1996;31(Suppl):S163-71.
19. Stehouwer CD, Gall MA, Twisk JW, Knudsen E, Emeis JJ, Parving HH. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes: progressive, interrelated, and independently associated with risk of death. *Diabetes* 2002;51(4):1157-65.
20. Fujita H. Vascular endothelial cell dysfunction in diabetes mellitus. *Nippon Rinsho* 1999;57(3):573-7.
21. Nishio Y, Kashiwagi A. Molecular mechanisms of endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Nippon Rinsho* 2001;59(12):2451-9.
22. Pieper GM, Meier DA, Hager SR. Endothelial dysfunction in a model of hyperglycemia and hyperinsulinemia. *Am J Physiol* 1995;269(3 Pt 2):H845-50.
23. McVeight GE. Hyperinsulinemia, insulin resistance, and endothelial dysfunction. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1994;3(4):365-9.
24. Lee IK, Kim HS, Bae JH. Endothelial dysfunction: its relationship with acute hyperglycaemia and hyperlipidemia. *Int J Clin Pract* 2002;129:59-64.
25. Tan KC, Chow WS, Ai VH, Metz C, Bucala R, Lam KS. Advanced glycation end products and endothelial dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25(6):1055-9.
26. Hink U, Li H, Mollnau H, et al. Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Circ Res* 2001;88(2):E14-22.
27. Cosentino F, Lüscher TF. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;32(Suppl 3):S54-61.
28. Graier WF, Posch K, Fleischhacker E, Wascher TC, Kostner GM. Increased superoxide anion formation in endothelial cells during hyperglycemia: an adaptive response or initial step of vascular dysfunction? *Diabetes Res Clin Pract* 1999;45(2 Suppl 3):153-60.
29. Watts GF, Playford DA. Dyslipoproteinaemia and hyperoxidative stress in the pathogenesis of endothelial dysfunction in non-insulin dependent diabetes mellitus: an hypothesis. *Atherosclerosis* 1998;141(1):17-30.
30. Tesfamariam B. Free radicals in diabetic endothelial cell dysfunction. *Free Radic Biol Med* 1994;16(3):383-91.
31. Testamariam B, Cohen RA. Free radicals mediate endothelial cell dysfunction caused by elevated glucose. *Am J Physiol* 1992;263(2 Pt 2):H321-6.
32. Nedeljkovic ZS, Gokce N, Loscalzo J. Mechanisms of oxidative stress and vascular dysfunction. *Postgrad Med J* 2003;79(930):195-200.
33. Shinozaki K, Hirayama A, Nishio Y, et al. Coronary endothelial dysfunction in the insulin-resistant state is linked to abnormal pteridine metabolism and vascular oxidative stress. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(7):1821-8.
34. Gopaul NK, Manraj MD, Hebe A, et al. Oxidative stress could precede endothelial dysfunction and insulin resistance in Indian Mauritians with impaired glucose metabolism. *Diabetologia* 2001;44(6):706-12.
35. Perticone F, Eravolo R, Candigliota M, et al. Obesity and body fat distribution induce endothelial dysfunction by oxidative stress: prospective effect of vitamin C. *Diabetes* 2001;50(1):159-65.

36. Kashiwagi A, Shinozaki K, Nishio Y, Okamura T, Toda N, Kikkawa R. Free radical production in endothelial cells as a pathogenetic factor for vascular dysfunction in the insulin resistance state. *Diabetes Res Clin Pract* 1999;45(2-3):199-203.
37. Bayraktutan U. Free radicals, diabetes and endothelial dysfunction. *Diabetes Obes Metab* 2002;4(4):224-38.
38. De Angelis L, Marfella MA, Siniscalchi M, et al. Erectile and endothelial dysfunction in type II diabetes: a possible link. *Diabetologia* 2001;44(9):115-60.
39. Soriano FG, Virág L, Szabó C. Diabetic endothelial dysfunction: role of reactive oxygen and nitrogen species production and poly(ADP-ribose) polymerase activation. *J Mol Med* 2001;79(8):437-48.
40. Guerci B, Keamey-Schwartz A, Böhme P, Zannad F, Drouin P. Endothelial dysfunction and type 2 diabetes. Part 1: physiology and methods for exploring the endothelial function. *Diabetes Metab* 2001;27(4 Pt 1):425-34.
41. Guerci B, Böhme P, Keamey-Schwartz A, Zannad F, Drouin P. Endothelial dysfunction and type 2 diabetes. Part 2: altered endothelial function and the effects of treatments in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2001;27(4 Pt 1):436-47.
42. Balletshofer BM, Rittig K, Volk A, et al. Impaired non-esterified fatty acid suppression is associated with endothelial dysfunction in insulin resistant subjects. *Horm Metab Res* 2001;33(7):428-31.
43. Meeking DR, Cummings MH, Thorne S, et al. Endothelial dysfunction in type 2 diabetic subjects with and without microalbuminuria. *Diabet Med* 1999;16(10):841-7.
44. Kashiwagi A, Asahima T, Nishio Y, et al. Glycation, oxidative stress, and scavenger activity: glucose metabolism and radical scavenger dysfunction endothelial cells. *Diabetes* 1996;45(Suppl 3):S84-6.
45. Chakir M, Plante GE. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1996;54(1):45-51.
46. O'Brien SF, Watts GF, Playford DA, Burke V, O'Neal DN, Best JD. Low-density lipoprotein size, high-density lipoprotein concentration, and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes. *Diabet Med* 1997;14(11):974-8.
47. Stehouwer CD, Lambert J, Donker AJ, van Hinsbergh VW. Endothelial dysfunction and pathogenesis of angiopathy. *Cardiovasc Res* 1997;34(1):55-68.
48. Gwinup G, Elias AN. Hypothesis: insulin is responsible for the vascular complications of diabetes. *Med Hypotheses* 1991;34:1-6.
49. Oballetshofer BM, Rittig K, Enderle MD, et al. Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance. *Circulation* 2000;101(15):1780-4.
50. Laight DW, Carrier MJ, Anggard EE. Endothelial cell dysfunction and the pathogenesis of diabetic macroangiopathy. *Diabetes Metab Res Rev* 1999;15(4):274-82.
51. Mather K, Anderson T, Verma S. Insulin action in the vasculature: physiology and pathophysiology. *J Vasc Res* 2001;38:415-422.
52. De Verise AS, Verbeuren TJ, van de Voorde J, Lamiere NH, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction in diabetes. *Br J Pharmacol* 2000;130(5):963-74.
53. Gaenger H, Neumayr G, Marschang P, et al. Effect of insulin therapy on endothelium-dependent dilation in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002;89:431-4.
54. Lekakis J, Papamichael C, Anastasiou H, et al. Endothelial dysfunction of conduit arteries in insulin-dependent diabetes mellitus without microalbuminuria. *Cardiovasc Res* 1997;34(1):164-8.
55. Rizzoni D, Porteri E, Guelfi D, et al. Endothelial dysfunction in small resistance arteries of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Hypertens* 2001;19(5):913-9.
56. Bloomgarden ZT. American Association of Endocrinologists (AAE) Consensus Conference on the Insulin Resistance Syndrome, 2002. *Diabetes Care* 2003;26(3):933-9.
57. Marques-Vidal P, Mazoyer E, Bongard V, et al. Prevalence of insulin resistance syndrome in southwestern France and its relationship with inflammatory and hemostatic markers. *Diabetes Care* 2002;25(8):1371-7.
58. Kolasinska KW, Lesniak W, Kiec WB, Malczewska MM. Biochemical parameters of endothelial dysfunction in cardiometabolic syndrome X. *Scand J Clin Lab Invest* 2002;62(1):7-13.
59. Wardle EN. Endothelial cell dysfunction in diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(5):1336.
60. Predel HG, Meyer-Lehnert H, Bäcker A, Stelkens H, Kramer H. Plasma concentrations of endothelin in patients with abnormal vascular reactivity: effects of ergometric exercise and acute saline loading. *Life Sciences* 1990;47:1837-43.
61. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines

- originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19(4):972-8.
62. Seligman BGS, Biolo A, Polanczyk CA, Gross JL, Clausell N. Increased plasma levels of endothelin 1 and von Willebrand factor in patients with type 2 diabetes and dislipidemia. *Diabetes Care* 2000;23(9):1395-400.
 63. Lip GY, Blann A. von Willebrand factor: a marker of endothelial dysfunction in vascular disorders? *Cardiovasc Res* 1997;34(2):255-65.
 64. Vermes I, Spooren PF, Klsbeek-Batenburg EM, Haanen C. In addition to von Willebrand factor and urinary albumin excretion, plasma endothelin is an indicator of endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992;35(6):555-9.
 65. Leurs PB, Stolk RP, Hamulyak K, van Oerle R, Grobbee DE, Wolffenbuttel BHR. Tissue factor pathway inhibitor and other endothelium-dependent hemostatic factors in elderly individuals with normal or impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25(8):1340-5.
 66. Clausell N, Kalil P, Biolo A, Molossi S, Azevedo M. Increased expression of tumor necrosis factor- α in diabetic macrovasculopathy. *Cardiovasc Pathol* 1999;8(3):145-51.
 67. Winkler G, Lakatos P, Salamon F, et al. Elevated serum TNF- α level as a link between endothelial dysfunction and insulin resistance in normotensive obese patients. *Diabet Med* 1999;16(3):207-11.
 68. Lerman OZ, Galiano RD, Armour M, Levine JP, Gurtner GC. Cellular dysfunction in the diabetic fibroblast: impairment in migration, vascular endothelial growth factor production, and response to hypoxia. *Am J Pathol* 2003;162(1):303-12.
 69. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 1996;97(11):2601-10.
 70. Bloomgarden ZT. American Diabetes Association Annual Meeting, 1999: dyslipidemia, endothelial dysfunction, and glycosylation. *Diabetes Care* 2000;23(5):690-8.
 71. Bakker SJ, Ijzerman RG, Teerlink T, Westerhoff HV, Gans RO, Heine RJ. Cytosolic triglycerides and oxidative stress in central obesity: the missing link between excessive atherosclerosis, endothelial dysfunction, and beta-cell failure? *Atherosclerosis* 2000;148(1):17-21.
 72. Taylor AA. Pathophysiology of hypertension and endothelial dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30(4):983-97.
 73. Zizek B, Poredos P. Insulin resistance adds to endothelial dysfunction in hypertensive patients and in normotensive offspring of subjects with essential hypertension. *J Intern Med* 2001;249(2):189-97.
 74. Preik M, Kelm M, Rösen P, Tschöpe D, Strauer BE. Additive effect of coexistent type 2 diabetes and arterial hypertension on endothelial dysfunction in resistance arteries of human forearm vasculature. *Angiology* 2000;51(7):545-54.
 75. Katakam PV, Ujhelyi MR, Hoening ME, Miller AW. Endothelial dysfunction precedes hypertension in diet-induced insulin resistance. *Am J Physiol* 1998;275(3 Pt 2):R788-92.
 76. Pettine GA. Arterial hypertension and diabetes mellitus: role of endothelial dysfunction. *Clin Ter* 2000;151(2):111-7.
 77. Khder Y, Briançon S, Petermann R, et al. Shear stress abnormalities contribute to endothelial dysfunction in hypertension but not in type II diabetes. *J Hypertens* 1998;16(11):1619-25.
 78. Ouviaña SM, La Greca RD, Zanaro NL, Palmer L, Sasseti B. Endothelial dysfunction, nitric oxide and platelet activation in hypertensive and diabetic type II patients. *Thromb Res* 2001;102(2):107-14.
 79. Gewalting MT, Kojda G. Vasoprotection by nitric oxide: mechanisms and therapeutic potential. *Cardiovasc Res* 2002;55:250-60.
 80. Pepine CJ. Clinical implications of endothelial dysfunction. *Clin Cardiol* 1998;21(11):795-9.
 81. Pieper GM. Review of alterations in endothelial nitric oxide production in diabetes: protective role of arginine on endothelial dysfunction. *Hypertension* 1998;31(5):1047-60.
 82. Sobrevia L, Mann GE. Dysfunction of the endothelial nitric oxide signaling pathway in diabetes and hyperglycaemia. *Exp Physiol* 1997;83(3):423-52.
 83. Goligorsky MS, Chen J, Brodsky S. Workshop: endothelial cell dysfunction leading to diabetic nephropathy: focus on nitric oxide. *Hypertension* 2001;37(2 Part 2):744-8.
 84. Goligorsky MS. Endothelial cell dysfunction and nitric oxide synthase. *Kidney* 2000;58(3):1360-76.
 85. Anfonssi G, Cavalot F, Massucco P, et al. Insulin influences immunoreactive endothelin release by human vascular smooth muscle cells. *Metabolism* 1993;42:1081-3.
 86. Wheatcroft SB, Williams IL, Shah AM, Kearney MT. Pathophysiological implications of insulin resistance on vascular endothelial function. *Diabet Med* 2003;20:255-68.
 87. Piatti PM, Monti LD, Galli L, et al. Relationship between endothelin-1 concentration and

- metabolic alterations typical of the insulin resistance syndrome. *Metabolism* 2000;49:748-52.
88. Irving RJ, Noon JP, Watt GCM, Webb DJ, Walker BR. Activation of the endothelin system in insulin syndrome. *QJM* 2001;94:321-6.
 89. Lerman A, Edwards BS, Hallett JW, Heblin DM, Sandberg SM, Burnett JJ. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis. *N Engl J Med* 1991;325:997-1001.
 90. Caballero AE, Arora S, Saouaf R, et al. Microvascular and macrovascular reactivity reduced in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes* 1999;48:1856-62.
 91. Kanno K, Hirata Y, Shichiri M, Marumo F. Plasma endothelin-1 levels in patients with diabetes mellitus with or without vascular complication. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;17(Suppl 7):S475-6.
 92. Bertello P, Veglio F, Pinna G, et al. Plasma endothelin in NIDDM patients with and without complications. *Diabetes Care* 1994;17:574-7.
 93. Mangiafico RA, Malatino LS, Santonocito M, Spada RS. Plasma endothelin-1 concentrations in non-insulin-dependent diabetes mellitus and nondiabetic patients with chronic arterial obstructive disease of the lower limbs. *Int Angiol* 1998;17:97-102.
 94. Ferri C, Pittoni V, Piccoli A, et al. Insulin stimulates endothelin-1 secretion from human endothelial cells and modulates its circulating levels in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:829-35.
 95. Cardillo C, Nambi SS, Kilcoyne CM, et al. Insulin stimulates both endothelin and nitric oxide activity in the human forearm. *Circulation* 1999;100:820-5.
 96. Ferri C, Bellini C, Desideri G, De Mattia G, Santucci A. Endogenous insulin modulates circulating endothelin-1 concentrations in humans. *Diabetes Care* 1996;19:504-6.
 97. Katsumori K, Wasada T, Saeki A, Naruse M, Omori Y. Lack of acute insulin effect on plasma endothelin-1 levels in humans. *Diabetes Res Clin Pract* 1996;32:187-9.
 98. Gottsater A, Rendell M, Anwaar I, Lindgarde F, Hulthen UL, Mattiasson I. Increasing neopterin and decreasing endothelin-1 in plasma during insulin infusion in women. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:417-24.
 99. Garcia Soriano F, Virág L, Jagtap P, et al. Diabetic endothelial dysfunction: the role of poly(ADP-ribose) polymerase activation. *Nat Med* 2001;7(1):108-13.
 100. Schiekofer S, Balletshofer B, Andrassy M, Bierhaus A, Nawroth PP. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Semin Thromb Hemost* 2000;26(5):503-11.
 101. Watts GF, Playford DA, Croft KD, Ward NC, Morri TA, Burke V. Coenzyme Q(10) improves endothelial dysfunction of the brachial artery in type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 2002;45(3):420-6.
 102. Rösen P, Du X, Sui GZ. Molecular mechanisms of endothelial dysfunction in the diabetic heart. *Adv Exp Med Biol* 2001;498:75-86.
 103. Kimura Y, Matsumoto M, Miyauchi E, Deng YB, Iwai K, Hattori H. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in elderly with NIDDM by ultrasonography. *Echocardiography* 2001;18(7):559-64.
 104. Lee SJ, Lee DW, Kim KS, Lee IK. Effect of estrogen on endothelial dysfunction in postmenopausal women with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2001;54(Suppl 2):S81-92.
 105. Price KD, Price CS, Reynolds RD. Hyperglycemia-induced ascorbic acid deficiency promotes endothelial dysfunction and the development of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2001;158(1):1-12.
 106. De Meyer GR, Herman AG. Vascular endothelial dysfunction. *Prog Cardiovasc Dis* 1997;39(4):325-42.
 107. Sheu WH, Chen YT, Lee WJ. Improvement in endothelial dysfunction with LDL cholesterol level < 80 mg/dl in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2001;24(8):1499-501.
 108. Laight DW, Carrier MJ, Anggard EE. Antioxidants, diabetes and endothelial dysfunction. *Cardiovasc Res* 2000;47(3):457-64.
 109. Piegas Chauhan A, More RS, Mullins PA, Taylor G, Petch C, Schofield PM. Aging-associated endothelial dysfunction in humans is reversed by L-arginine. *J Am Coll Cardiol* 1996;28(7):1796-804.
 110. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1999;34(3):631-8.
 111. Calles-Escandon J, Cipolla M. Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective. *Endocr Rev* 2001;22(1):36-52.
 112. Baldeweg SE, Pink AM, Yudikin JS, Coppack SW. The relationship between obesity, vascular reactivity and endothelial dysfunction in subjects with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24(Suppl 2):S134-5.
 113. Wascher TC, Graier WF, Bahadori B, Toplak H. Time course of endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Circulation* 1994;90(2):1109-10.
 114. Maiorana A, O'Driscoll G, Cheetham C, et al. The effect of combined aerobic and resistance exercise training on vascular function in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:860-6.

115. Di Carli MF, Janisse J, Grunberger G, Ager J. Role of chronic hyperglycemia in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(8):1387-93.
116. Lavrencic A, Salobir BG, Keber I. Physical training improves flow-mediated dilation in patients with the polymetabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:551-5.
117. Rigla M, Fontcuberta J, Mateo J, et al. Physical training decreases plasma thrombomodulin in type I and type II diabetic patients. *Diabetologia* 2001;44:693-9.
118. Vanninen E, Uusitupa M, Siitonen O, Laitinen Länsilies E. Habitual physical activity, aerobic capacity and metabolic control in patients with newly diagnosed type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus: effects of one year diet and exercise intervention. *Diabetologia* 1992;35:340-6.
119. Lehmann R, Vock A, Niedermann K, Agosti K, Spinass GA. Loss of abdominal fat and improvement of the cardiovascular risk profile by regular moderate exercise training in patients with NIDDM. *Diabetologia* 1995;38:1313-9.
120. Sunami Y, Motoyama M, Kinoshita F, et al. Effects of low-intensity aerobic training on the high-density lipoprotein cholesterol concentration in healthy elderly subjects. *Metabolism* 1999;48:984-8.
121. Zierath JR, Wallberg-Henriksson H. Exercise training in obese diabetic patients. Special considerations. *Sports Med* 1992;14:171-89.
122. Brownell KD. Exercise and obesity treatment: psychological aspects. *Int Obes* 1995;19:S122-5.
123. Rice B, Janssen I, Hudson R, Ross R. Effects of aerobic or resistant exercise and/or diet on glucose tolerance and plasma insulin levels in obese men. *Diabetes Care* 1999;22:684-91.
124. Duncan GE, Perri MG, Theriaque DW, Hutson AD, Eckel RH, Stacpoole PW. Exercise training, without weight loss, increases insulin sensibility and postheparin plasma lipase activity in previously sedentary adults. *Diabetes Care* 2003;26(3):557-62.
125. Vukovich MD, Arciero PJ, Kohrt WM, Racette SB, Hansen PA, Holloszy JO. Changes in insulin action and Glut 4 with 6 days of inactivity in endurance runners. *J Appl Physiol* 1996;80:240-4.
126. Basdevant A, Laville M, Ziegler O. [Practice guideline for the diagnosis, prevention and treatment of obesity in France]. *Diabetes Metab* 1995;24:10-42.
127. Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB, Hu FB. Physical activity in relation to cardiovascular disease and total mortality among men with type 2 diabetes. *Circulation* 2003;107:2435-9.

TERAPIA HORMONAL E DOENÇAS CARDIOVASCULARES: REVISÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS ATUAIS

HORMONE THERAPY AND CARDIOVASCULAR DISEASES: REVIEW OF CURRENT RANDOMIZED CLINICAL TRIALS

Valéria Centeno de Freitas¹, Marco Antônio Rodrigues Torres², Waldomiro Carlos Manfro³

RESUMO

A doença cardiovascular foi a primeira causa de morte entre mulheres durante o século XX, sendo mais freqüente após a menopausa, o que sugere que os hormônios possam ter algum papel na prevenção da doença nessas mulheres. Nas últimas décadas, o uso de terapia hormonal (TH) para preservar a saúde de mulheres pós-menopausa tornou-se muito popular na América. Em 1998, porém, o paradigma da TH começou a ser contestado com a liberação do *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*. Conforme esse primeiro grande ensaio clínico randomizado de TH para prevenção secundária de doença cardíaca, não houve benefício na TH, mas houve um inesperado aumento do risco durante o primeiro ano de seguimento. Então, em 2002, um braço do ensaio de TH em andamento, o *Women's Health Initiative*, foi suspenso precocemente, pois os riscos eram maiores do que os benefícios no grupo usuário de TH. De fato, evidências confiáveis sobre os riscos e benefícios da TH a longo prazo estão apenas emergindo. Grande parte dessa fascinante história da TH em mulheres pós-menopausa ainda aguarda um desfecho definitivo.

Unitermos: Terapia hormonal, menopausa, doenças cardiovasculares, trombose.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases were the leading cause of death among women during the 20th century. They are more frequent in women after menopause, suggesting that hormones could play a role in the prevention of the disease. During the last decades, the use of hormone therapy (HT) to preserve health in women after menopause became very popular in America. In 1998, however, the HT paradigm began to be contested with the release of the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. According to this study, which was the first major randomized clinical trial of HT for secondary prevention of heart disease, there was no overall benefit of HT, but there was an unexpected increased risk during the first year of follow-up. Then, in 2002, one branch of the ongoing Women's Health Initiative HT trial was stopped earlier because there were more risks than benefits in the HT group. In fact, reliable evidences about real benefits of long-term HT are just emerging. The final chapter of the fascinating story of HT in postmenopausal women still awaits for a definite answer.

Key words: Hormone therapy, menopause, cardiovascular disease, thrombosis.

¹ Aluna de Mestrado, Curso de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

² Professor, Faculdade de Medicina e Curso de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, RS.

³ Professor, Faculdade de Medicina e Curso de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, RS.

Correspondência: Valéria Freitas, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350/2061, 90035-003, Porto Alegre, RS. Fone: (51) 3316-8287. E-mail: valeriacfreitas@globo.com.

INTRODUÇÃO

A doença cardiovascular (DCV) é a primeira causa, entre todas as demais entidades, responsável por internações hospitalares. Cerca de 43,3% de todas as mortes do sexo feminino, nos Estados Unidos (EUA) e na maioria dos países desenvolvidos, ocorrem por DCV, particularmente doença arterial coronariana (DAC) e acidente vascular cerebral (AVC). Em 1997, a DCV ceifou a vida de 502.938 mulheres nos EUA, enquanto o câncer (todas as formas combinadas) foi responsável por 258.467 das mortes. Naquele mesmo ano, a DAC foi a causa da morte de 228.769 mulheres, enquanto que 41.943 foram vítimas do câncer de mama e 63.210 do câncer de pulmão. Em torno de 38% das mulheres – 25% para os homens – morrerão no primeiro ano após uma síndrome coronariana aguda. Quanto à morte por AVC, a incidência é maior em mulheres do que em homens (1).

Esse quadro preocupante tem levado a um crescente interesse pelas DCV em mulheres e, como conseqüência, a pesquisas relacionadas a seus mecanismos e, particularmente, à sua prevenção, incluindo-se aqui a terapia hormonal (TH), matéria de inúmeros trabalhos da literatura nos últimos anos.

A DCV foi a causa número um de morte entre as mulheres durante o século XX. Acreditou-se que essa era uma doença predominante em homens de meia idade. Porém, a freqüência de DCV em mulheres com mais de 65 anos é semelhante àquela em homens, sendo até mesmo superior após os 75 anos. De fato, a ocorrência de DCV em mulheres após a menopausa é duas a três vezes maior do que em mulheres da mesma idade antes da menopausa, indicando que talvez hormônios possam desempenhar um papel na prevenção das DCV em mulheres. As primeiras observações dão conta de que a DCV é: 1) incomum em mulheres antes da menopausa; 2) mais comum em mulheres que têm uma menopausa natural precoce; 3) mais comum em mulheres jovens nas quais os ovários tenham sido removidos.

Evidências indiretas sugerem que os níveis de hormônios sexuais podem estar associados com o risco de DCV em mulheres. Em estudos biológicos, estrógenos têm efeitos difusos sobre o sistema cardiovascular, incluindo efeitos favoráveis sobre perfil lipídico e proteínas fibrinolíticas, assim como efeitos adversos sobre marcadores inflamatórios e trombóticos (2). Embora se tenha afirmado recentemente que hormônios exógenos podem aumentar o risco de DCV, o papel dos níveis de estrógenos endógenos como um fator de risco para DCV em mulheres pós-menopausa ainda não foi adequadamente estudado. Não foi determinado, até então, se os níveis de estradiol (E2) influem sobre o risco de DCV em mulheres usando TH.

Níveis elevados de andrógenos podem aumentar o risco de DCV em mulheres através de efeitos adversos sobre

lipídios, pressão arterial e metabolismo da glicose (3,4). Em um estudo transversal, níveis de testosterona (T) correlacionaram-se com o grau de aterosclerose medido na angiografia (5). Apesar de níveis de hormônios sexuais endógenos terem sido associados com risco de osteoporose e câncer de mama, apenas dois pequenos estudos prospectivos investigaram a relação dos níveis de hormônios sexuais e o risco de DCV em mulheres pós-menopausa. A razão andrógeno/estrógeno mais elevada em mulheres pós-menopausa foi apontada como um mecanismo para aumentado risco cardiovascular após a menopausa (3), embora nenhum estudo prospectivo tenha considerado esse dado como um fator preditor de eventos cardiovasculares em mulheres pós-menopausa.

Durante as últimas décadas, a freqüência de morte por DCV tem diminuído mais em homens que em mulheres. Como conseqüência do que foi relatado, o interesse na prevenção e, particularmente, no tratamento das DCV em mulheres, portanto, tem se tornado cada vez maior, bem como a segurança do uso da TH.

PRODUÇÃO E METABOLISMO E ESTRÓGENOS CIRCULANTES NA MULHER

O principal estrógeno circulante durante os anos de vida reprodutiva da mulher é o E2, produzido pelos ovários. Durante a vida, porém, os ovários e supra-renais secretam androstenediona, T, dehidroepiandrosterona (DHEA) e sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS), os quais podem ser convertidos em E2 e estrona (E1) pela enzima aromatase nos tecidos periféricos. Após a menopausa, os ovários cessam a produção de estrógenos, mas persiste ainda a produção parcial desses hormônios em sítios extragonadais. A androstenediona produzida pelos ovários e supra-renais é aromatizada em estrógeno, principalmente nos tecidos adiposo e hepático. Outros sítios incluem os osteoblastos e condrócitos do osso, o endotélio vascular, as células musculares lisas aórticas e numerosos sítios no cérebro.

Nas mulheres pós-menopausa, o estrógeno mais abundante na circulação é o sulfato de estrona (SE1), cujos níveis podem alcançar 10 a 25 vezes os de E1 e E2. O SE1 tem uma meia-vida longa e uma baixa velocidade de depuração, atuando como um reservatório para a formação de E1 e E2 nos tecidos alvo. Nas suas formas sulfatadas, E1 e E2 estão parcialmente ligados à globulina de ligação dos hormônios sexuais (SHBG), sendo que variações nos níveis plasmáticos de SHBG têm um impacto significativo na quantidade de E2 livre ou biodisponível e também, embora menor, sobre E1 ou T biodisponíveis. A SHBG é uma proteína de origem hepática que se liga aos hormônios sexuais,

reduzindo, portanto, sua biodisponibilidade. Embora seu papel na patogênese do câncer de mama ainda não tenha sido esclarecido, vários estudos têm demonstrado, em pacientes com câncer de mama, níveis séricos mais elevados de andrógenos e estrógenos livres associados a uma redução nos níveis de SHBG (6,7). Como conseqüência, o transporte periférico e a atividade biológica de vários hormônios sexuais (T e E) estão intimamente relacionados às concentrações circulantes de SHBG (E2 aproximadamente 20%, T aproximadamente 80%). É a fração livre (aproximadamente 2%) ou a fração do esteróide não ligada à SHBG que é biologicamente ativa. O principal fator influenciando a concentração desse hormônio não ligado à SHBG é, portanto, a concentração sérica de SHBG (6-8).

Andrógenos e SHBG têm sido relacionados a fatores de risco adversos para DCV, tanto em mulheres pré quanto em mulheres pós-menopausa, com T aumentada e SHBG diminuída, fortemente associadas com adiposidade central, aumento de triglicérides e redução de níveis de HDL-colesterol. Baixos níveis de SHBG também têm sido consistentemente ligados a freqüências mais elevadas de diabetes. Recentemente, SHBG e índice de andrógenos livres foram ligados à DCV, através de um aumento nos fatores de risco para a mesma. Assim sendo, andrógenos e SHBG têm ressurgido como mediadores potenciais nos fatores de risco cardiovasculares em mulheres na meia-idade (9).

RECEPTORES ESTROGÊNICOS (RE)

Atualmente, temos conhecimento de que existem, no mínimo, dois RE, alfa e beta, expressos em quantidades variáveis ao longo do organismo. Os RE alfa demonstram maior expressão no útero, hipófise, ovários e supra-renais; os RE beta, no cérebro, rins, ovários, pulmões, bexiga e intestino. Também sabemos que os locais de ligação de ambos os RE permitem que uma ampla variedade de compostos possam se ligar a esses receptores e atuar como agonistas, antagonistas ou desencadear respostas mistas agonistas/antagonistas. Essa biologia molecular complexa explica a razão pela qual vários tipos de compostos químicos estrogênicos, fitoestrógenos, xenoestrógenos e a nova classe dos moduladores seletivos dos receptores estrogênicos (MSRE) podem ativar os RE e desencadear ações estrógeno-similares, sem atuar como ligantes tradicionais e, portanto, não sendo realmente estrógenos, em um senso clássico (6,10).

Apesar de os estrógenos endógenos serem ligantes clássicos dos RE, os compostos exógenos que também podem se ligar aos RE têm condições de desencadear reações agonistas, antagonistas e mistas, de sorte que os RE podem levar a efeitos não-genômicos mais imediatos (agudos) ou a efeitos genômicos mais tardios (crônicos) (6).

RE funcionais foram encontrados nas células mus-

culares lisas vasculares e miócitos, bem como em fibroblastos. Nos miócitos cardíacos, a expressão do RE alfa é influenciada pelo sexo. Os estrógenos são citados como fatores que desempenham importante papel na ateroproteção, devido a seus efeitos diretos e/ou indiretos sobre a integridade vascular. Os mecanismos incluem: redução do tônus vascular; efeitos citoprotetores sobre as células da parede arterial; inibição da migração de miócitos e proliferação de fibroblastos; elevação de HDL-colesterol, redução de LDL-colesterol; decréscimo das concentrações de plasminogênio e fibrinogênio (10).

Os MSRE atuam sobre tecidos alvo específicos desajudados, como o sistema cardiovascular e osso, atuando como agonistas estrogênicos nesses órgãos, enquanto atuam como antiestrógenos sobre o útero e a mama, com muito poucos ou quase nenhum efeito colateral (10). Os benefícios potenciais dessas drogas incluem proteção contra quatro importantes doenças hormônio dependentes: DCV, osteoporose, câncer de endométrio e mama, as quais têm um importante impacto sobre as mulheres em termos de morbidade e mortalidade.

O raloxifeno, um dos principais compostos do grupo referido como MSRE, atua como um estrógeno agonista no osso e fígado, mas como um antagonista na mama e útero. Sua ação protetora sobre as DCV, porém, carece de maior número de investigações. A fim de avaliar a capacidade do raloxifeno em prevenir eventos cardiovasculares em mulheres pós-menopausa, o estudo RUTH (*raloxifene use for the heart*) foi iniciado em 1998. Esse estudo arrolará aproximadamente 10.000 mulheres pós-menopausa sob risco de DCV e deverá durar mais de 7 anos (10).

Assim, abre-se uma ampla perspectiva farmacológica, na qual definir um composto como um estrógeno simplesmente é uma generalização que não mais pode ser feita com relação aos efeitos farmacológicos desse atualmente amplo grupo de compostos (6,10,11).

TH E TROMBOGÊNESE

A TH combinada de curta duração aumenta a geração de trombina e fibrina, reduz a atividade plasmática fibrinolítica-inibidora e aumenta a fibrinólise. A terapia estrogênica oral está associada a níveis plasmáticos aumentados de fator IX, com reduzidos níveis do antígeno ativador do plasminogênio tissular e da atividade inibitória do ativador do plasminogênio. A terapia estrogênica oral combinada também reduz as concentrações do fator tissular inibidor, importante na via de coagulação extrínseca, aumentando o potencial para trombose. A atividade pró-coagulante vascular pode ser aumentada por esteróides usados na TH, através de alterações nos receptores de trombina (PAR-1) (2,12).

Trabalhos relatam que a TH com estrógenos e progestágenos aumenta o risco para tromboembolismo em mulheres com DAC, e esse risco pode ser maior no primeiro ano de uso (13,14).

ESTRÓGENOS, BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS E OUTROS E DAC

A inflamação desempenha um papel fundamental na patogênese de muitas formas de DCV, incluindo a aterosclerose. A aterogênese inicia-se com o dano endotelial, e o endotélio lesado expressa-se pela adesão de moléculas, substâncias químicas (quimioquinas) e citocinas pró-inflamatórias, que determinam a formação direta da placa aterosclerótica e são lançadas na circulação, podendo ser utilizadas como biomarcadores de risco da doença aterosclerótica. A TH, incluindo uma variedade de preparações de estrógenos, com ou sem progestágeno associado, possui efeitos moduladores negativos sobre a maioria desses marcadores inflamatórios, incluindo E-seletina, molécula de adesão vascular 1, proteína de quimioatração de monócitos 1 e fator de necrose de tumor alfa. Os efeitos sobre a interleucina 6 são inconsistentes, enquanto a transformação do fator de crescimento beta, uma citocina vasopressora, é estimulada. Em contrapartida, a proteína C reativa, uma citocina pró-inflamatória circulante produzida tanto no fígado quanto nas artérias ateroscleróticas, aumenta em resposta à TH oral. Embora a proteína C reativa esteja claramente ligada a um risco cardiovascular aumentado em mulheres, a elevação hormônio-induzida desse biomarcador não está associada a risco aumentado e pode estar relacionada a um efeito sobre a primeira etapa da produção de proteína C reativa no fígado, após a absorção oral do estrógeno (15).

Muitas dúvidas importantes sobre os efeitos dos hormônios ovarianos sobre a inflamação vascular na patogênese da doença aterosclerótica ainda não podem ser respondidas. Pesquisas sobre o fundamento dos mecanismos são necessárias, a fim de determinar os eventos celulares e moleculares que determinam se esses hormônios protegem ou danificam os vasos sanguíneos (15,16).

Outros biomarcadores da DAC, como níveis de lipídeos, glicose e insulina, foram igualmente analisados. Mulheres recebendo TH com estrógeno e progestágeno associados apresentam maiores reduções no colesterol total, LDL-colesterol, glicose e níveis de insulina e maiores aumentos no HDL-colesterol e triglicérides (17).

Trabalhos demonstram que a TH em mulheres pós-menopausa com DAC estabelecida não possui efeito significativo sobre a progressão da aterosclerose, a despeito de importantes reduções em LDL-colesterol e elevações em HDL-colesterol, tendo sido relatado um risco aumentado de morte por DAC entre mulheres com diabetes (18-20).

ENSAIOS CLÍNICOS SOBRE TH PARA PREVENÇÃO DE DCV

Aproximadamente 38% das mulheres pós-menopausa nos EUA, em 1995, usavam TH, estrógeno com ou sem progestágeno, para tratar sintomas da menopausa ou prevenir condições crônicas tais como DCV e osteoporose. A despeito da ausência de informações oriundas de ensaios clínicos, era quase dogmática a crença de que a TH prevenia DCV em mulheres pós-menopausa (21,22).

Ensaio clínicos randomizados e placebo-controlados de TH começaram a ser publicados somente nos últimos anos. Esses ensaios não apenas responderam finalmente a algumas das questões sobre o papel da TH na prevenção primária e secundária de DCV, como também forneceram informações sobre outros riscos e benefícios relativos.

Iniciado em 1993, o *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study* (HERS) foi o primeiro grande ensaio clínico especificamente destinado a avaliar se a TH conjugada estrógeno/progestágeno reduzia o risco de eventos de DCV em mulheres com DAC estabelecida. O HERS é um ensaio clínico randomizado, para prevenção secundária, duplo-cego e placebo-controlado, que acompanhou e monitorou 2.763 mulheres com DAC estabelecida por um período de 4,1 anos, a fim de determinar se a ingestão diária de 0,625 mg de estrógenos conjugados com 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona na forma de comprimidos alteraria o risco de outros eventos de DCV. As mulheres tinham, em média, 67 anos de idade, 10% tinham insuficiência cardíaca congestiva (ICC), 17% tiveram um infarto do miocárdio (IM), 45% haviam sido submetidas à angioplastia, 42% foram revascularizadas, 13% fumavam e 56% tinham um índice de massa corporal superior a 27 kg/m². Setenta e oito por cento estavam recebendo aspirina, 45% usavam medicação para reduzir níveis lipídicos, 24% usaram TH no passado e 19% estavam sendo tratadas para diabetes. Não houve diferenças significativas entre os dois grupos, tratamento e placebo, no que respeita a essas características. Não foram observadas diferenças nos desfechos primários, IM não-fatal e morte por DAC entre os grupos com TH e placebo. Os eventos de DCV, porém, foram significativamente mais frequentes durante o primeiro ano entre as usuárias de TH. A diferença diminuiu a partir do terceiro ano. Não houve diferenças significativas entre os grupos nos desfechos secundários de revascularização coronária, angina instável, parada cardíaca com ressuscitação, ICC, AVC, doença arterial periférica e mortalidade total. A trombose venosa profunda (TVP) e doença de bexiga foram significativamente mais frequentes no grupo de TH. Não foram observadas diferenças significativas na ocorrência de câncer, incluindo câncer de mama. Em conclusão, os resultados do HERS sugeriam que a TH não possuía efeitos cardioprotetores em mulheres com DAC

estabelecida e mostraram, até mesmo, um potencial para o aumento de eventos durante o primeiro ano de terapia. Houve, entretanto, uma tendência não significativa para um benefício relacionado à DCV à medida em que progrediu o ensaio (23). Aparentemente, esse ensaio não foi suficientemente longo para avaliar de forma confiável os efeitos da TH nessa população. Em decorrência, os investigadores do HERS continuaram a estudar as pacientes após encerrar o cegamento.

Os achados do ensaio HERS II, continuação do HERS, foram relatados em 2002. Esse ensaio avaliou 2.321 mulheres (93% das participantes sobreviventes) que consentiram em continuar sua participação. O acompanhamento adicional durou, em média, 2,7 anos, sendo a média de seguimento total (incluindo HERS) de 6,8 anos. Os desfechos primários e secundários permaneceram os mesmos, mas tromboembolismo venoso (TEV), cirurgia do trato biliar, câncer, fraturas e mortalidade total foram também monitorados. Os resultados não mostraram diferenças entre TH e placebo em termos de eventos primários de DAC do sexto ao oitavo ano, a despeito de uma tendência à redução na frequência final do HERS. O HERS II também não mostrou diferenças entre eventos secundários de DAC entre os grupos, exceto para parada cardíaca com ressuscitação. Houve um aumento significativo na frequência de arritmias ventriculares não-fatais no grupo em tratamento, comparado com o grupo placebo. O HERS II, igualmente, continuou a demonstrar aumentos significativos em TEV, embolia pulmonar (EP) e cirurgia do trato biliar associados à TH. Não houve diferença na frequência de todos os tipos de câncer, fraturas ou mortalidade total durante a prorrogação do ensaio. Em resumo, os pesquisadores não encontraram evidências de um benefício da TH no que respeita a DAC, fraturas e mortalidade. Os autores recomendaram a não utilização de TH com fins de reduzir risco de eventos de DAC em mulheres com DAC estabelecida (24,25).

Outro grande ensaio clínico, o *Women's Health Initiative* (WHI), foi destinado a avaliar a prevenção primária da DAC. O WHI foi um ensaio randomizado, duplo-cego, placebo-controlado que monitorou 16.608 mulheres ao longo de 5,2 anos, a despeito dos 8,5 anos planejados, destinado a avaliar os benefícios e riscos do uso a longo prazo de 0,625 mg de estrógenos conjugados com 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona na forma de comprimidos orais. As mulheres tinham uma idade média de 63 anos e eram geralmente saudáveis (5,5% tinham uma história de DAC, 1% tinha uma história de AVC, 1% de TEV e EP, 10% fumavam e 70% tinham um índice de massa corporal de 25 kg/m²). Vinte por cento estavam usando aspirina, 13% medicações redutoras de lipídios, 74% nunca haviam usado TH, 35% estavam sendo tratadas para hipertensão e 4% tratadas para diabetes. Não

houve diferenças entre os grupos em relação a tais características. As mulheres tinham um baixo risco total de câncer de mama (de acordo com o modelo de Gail, um instrumento computadorizado de avaliação de risco) e não havia diferenças entre os grupos quanto a fatores de risco para câncer de mama ou DAC. Os desfechos primários foram tempo até um evento de DAC (IM não-fatal ou morte coronariana), câncer de mama invasivo e um índice global (tempo até um primeiro desfecho primário ou secundário). Os desfechos secundários foram câncer de endométrio, câncer de cólon e reto, AVC, EP, fratura de quadril e mortalidade total. A TH esteve associada com um decréscimo significativo no câncer de cólon e reto e fraturas de quadril, que persistiram ao longo do tempo. Não houve diferença entre os grupos quanto ao risco de câncer de endométrio, sugerindo que a TH não afeta o crescimento do tecido uterino. O risco de todos os eventos para DAC foi maior no grupo de TH. Esse resultado surgiu logo após a randomização e persistiu ao longo do ensaio. O aumento foi significativo para IM não-fatal, mas não para morte coronariana. O grupo de TH teve um aumento de 26% na frequência de câncer de mama invasivo, o que levou à suspensão do ensaio antes de alcançar significância estatística. Mulheres em uso de TH tiveram risco maior de AVC e risco também maior, tanto de TEV quanto de EP. Não houve diferença significativa na mortalidade total entre os grupos. Os resultados globais mostraram um aumento significativo de quaisquer eventos no grupo de TH, sugerindo que os riscos da terapia superam os benefícios.

A análise de um subgrupo de participantes com uma história de DAC ou uso de TH foi reportada para o ensaio WHI. Usuárias de TH com uma história de DAC tinham o mesmo aumento nos eventos cardiovasculares comparadas com as usuárias de placebo. Aquelas com uma história de EP ou TEV tinham quase cinco vezes mais chance de apresentar um novo evento, enquanto aquelas sem uma história de AVC tinham maior probabilidade de apresentar esse evento, mas nenhuma diferença foi observada em mulheres com uma história de AVC (26).

Limitações foram atribuídas aos ensaios HERS e WHI, as quais devem ser consideradas. Atualmente, um dos pontos de discussão mais freqüente diz respeito à idade (média de 67 e 63 anos, respectivamente), considerando as mulheres dos estudos muito velhas e já com aterosclerose coronariana. A freqüência mais elevada de doença cardíaca em mulheres mais velhas pode tornar o aumento de DAC associado à TH menos óbvio. Outro aspecto limitante refere-se aos mesmos tipos e dosagem de hormônios utilizados nos ensaios. Um fator de possível viés a ser relacionado está ligado à classe social e cultural da população envolvida nos estudos. É sabido que educação e classe social estão forte, independente e inversamente associadas ao risco de DAC, tanto em mulheres quanto em homens (21).

CONCLUSÃO

Evidências confiáveis sobre os riscos e benefícios de TH a longo prazo estão apenas emergindo. Há, no mínimo, duas importantes lições a tirar dessa extraordinária história da TH e doença cardíaca. Primeiro, estudos observacionais, estudos clínicos de desfechos intermediários e pesquisas *in vitro* e em modelos animais são úteis para gerar hipóteses, porém não devem ser considerados adequados o suficiente para justificar um padrão dogmático de prática clínica, tal como o uso disseminado de TH que ocorreu durante a última década. Isso é especialmente verdadeiro para intervenções crônicas destinadas a indivíduos saudáveis, na esperança de prevenir doença futura. Segundo, os efeitos cardiovasculares de estrógenos são muito mais complexos do que inicialmente se acreditava. Conhecer esses efeitos é prioridade. Aprender como o estrógeno pode ter efeitos favoráveis sobre lipídeos, função endotelial e outros aspectos da biologia vascular e produzir um aumento nos eventos clínicos cardiovasculares poderá nos ensinar algo fundamental sobre a DCV que atualmente permanece oculto. A possível utilidade de doses mais baixas, novos agonistas estrogênicos, incluindo os MSRE, ou o uso de TH antes do desenvolvimento de doença vascular são apenas alguns exemplos que merecem atenção (27).

Dúvidas ou pessimismo sobre TH não significam o mesmo na prevenção de doenças em mulheres pós-menopausa. Ensaio randomizados que incluíram mulheres fornecem fortes evidências de que o uso de beta-bloqueadores e aspirina previnem eventos de DAC e AVC isquêmico em mulheres com doença coronária e alto risco de DCV. Outros ensaios randomizados demonstram que o controle da pressão arterial previne AVC e DAC em mulheres hipertensas. O tratamento das dislipidemias e do diabetes e o desencorajamento ao hábito de fumar são fatores de prevenção importantes. Uma visão mais ampla deve considerar essas intervenções preventivas baseadas em fortes evidências (28).

Em resumo, o capítulo final da TH em mulheres pós-menopausa ainda aguarda para ser escrito.

REFERÊNCIAS

1. Women and Cardiovascular Disease. Disponível em: www.aha.com Acessado em junho de 2002.
2. Rexrode K, Manson JAE, Lee IM, et al. Sex hormone levels and risk of cardiovascular events in postmenopausal women. *Circulation* 2003;108(14):1688-93.
3. Liu Y, Ding B, Bush TL, et al. Relative androgen excess and increased cardiovascular risk after menopause: a hypothesized relation. *Am J Epidemiol* 2001;154:489-94.
4. Haffner SM, Newcomb PA, Marcus PM, et al. Relation of sex hormones and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA – SOH) to cardiovascular risk factors in post-menopausal women. *Am J Epidemiol* 1995;142:925-34.
5. Phillips GB, Pinkernell BH, Jing TY. Relationship between serum sex hormones and coronary artery disease in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:695-701.
6. Davison S, Davis S. Hormone replacement therapy: current controversies. *Clin Endocrinol* 2003;58(3):249-61.
7. Biglia N, Ambroggio S, Ponzzone R, et al. Modification of serum IGF-I, IGFBPs and SHBG levels by different HRT regimens. *Maturitas* 2003;45:283-91.
8. Overlie I, Moen MH, Morkrid L, et al. The endocrine transition around menopause – a five years prospective study with profiles of gonadotropines, estrogens, androgens and SHBG among healthy women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:642-7.
9. Sutton-Tyrerell K, Wildman R, Matthews K, et al. Sex hormone-binding globulin and the free androgen index are related to cardiovascular risk factors in multiethnic premenopausal and perimenopausal women enrolled in the Study of Women Across the Nation (SWAN). *Circulation* 2005;111(10):1242-9.
10. Bian Z, Nilsson S, Gustafsson JA. Selective estrogen receptor modulators and coronary heart disease. *Trends Cardiovasc Med* 2001;11:196-202.
11. Pike AC, Brzozowski AM, Hubbard RE, et al. Structure of the ligand-binding domain of oestrogen receptor beta in the presence of a partial agonist and a full antagonist. *EMBO J* 1999;18:4608-18.
12. Herkert O, Herbert K, Sandow J, et al. Sex steroids used in hormonal treatment increase vascular activity by inducing thrombin receptor (PAR-1) expression. *Circulation* 2001;104:2826-31.
13. Miller J, Chan BKS, Nelson HD. Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;136:680-90.
14. Daly E, Vessey MP, Hawkins MH, et al. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996;348:977-80.
15. Miller A, Chen YF, Xing D, et al. Hormone replacement therapy and inflammation: interactions in cardiovascular disease. *Hypertension* 2003;42(4, Part 2):657-63.
16. Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE, et al. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease:

- prospective analysis from the Women's Health Initiative Observational Study. *JAMA* 2002;288:980-7.
17. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523-34.
 18. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:522-9.
 19. Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, et al. Hormone therapy and the progression of coronary-artery atherosclerosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2003;349:535-45.
 20. Lokkegaard E, Pedersen AT, Heitmann BL, et al. Relation between hormone replacement therapy and ischaemic heart disease in women: prospective observational study. *BMJ* 2003;326:426-35.
 21. Barrett-Conno E. An epidemiologist looks at hormones and heart disease in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(9):4031-42.
 22. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal replacement therapy: scientific review. *JAMA* 2002;288:872-81.
 23. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomization trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *JAMA* 1998;280:605-13.
 24. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:49-57.
 25. Hulley S, Gurberg C, Barrett-Connor E, et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:58-66.
 26. Writing Group for Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative controlled trial (WHI). *JAMA* 2002;288:321-33.
 27. Herrington D. Hormone replacement therapy and heart disease: replacing dogma with data [editorial]. *Circulation* 2003;107(1):2-4.
 28. Petitti D. Hormone replacement therapy for prevention. More evidence, more pessimism [editorial]. *JAMA* 2002;288:99-101.

DISLIPIDEMIA EM ADOLESCENTES

HYPERLIPIDEMIA IN ADOLESCENTS

Nêmora Moraes Cabistani¹, Waldomiro Carlos Manfro²

RESUMO

Este artigo tem o objetivo de rever os avanços na pesquisa da dislipidemia em adolescentes e a sua relação com a doença arterial coronária no adulto. São apresentados, inicialmente, aspectos epidemiológicos e os fatores de risco da doença arterial coronária, seguidos de algumas considerações sobre as lipoproteínas plasmáticas. Vários estudos são apresentados mostrando a relação entre alterações do perfil lipídico em adolescentes e a presença de estrias gordurosas nas artérias. Eles mostram, ainda, que essas alterações presentes na adolescência tendem a permanecer na idade adulta. O autor apresenta algumas recomendações para a prevenção e o tratamento das dislipidemias no adolescente, frisando que algumas mudanças no estilo de vida, como a manutenção de um modelo dietético nutricionalmente adequado, o controle do peso corpóreo, a prática de exercícios físicos e o abandono do tabagismo, estão relacionadas com a redução de fatores de risco para a doença arterial coronária.

Unitermos: Lipoproteínas, adolescente, doença arterial coronária, prevenção.

ABSTRACT

The aim of this paper is to review the current research advances in hyperlipidemia in adolescents and its relationship to coronary heart disease in adults. Initially the article presents some epidemiological aspects of the coronary heart disease and its risk factors, followed by some considerations on plasma lipoproteins. Several studies showing the relationship between disturbed lipid profiles and the occurrence of fatty streaks in arteries are presented. They also show that the changes found during adolescence are likely to remain in adulthood. Recommendations for the prevention and treatment of hyperlipidemia in adolescents are presented; changes in lifestyle, such as the compliance with a nutritionally adequate diet, body weight control, physical activity and smoking cessation, are highlighted as important for the reduction of coronary heart disease risk factors.

Key words: Lipoproteins, adolescent, coronary heart disease, prevention.

¹ Mestranda, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

² Professor, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, RS.

Correspondência: Rua Leblon, 169/107, 91760-510, Porto Alegre, RS. Fone: (51) 3241-4203. E-mail: cabis2@uol.com.br

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares são responsáveis por 30% dos óbitos no Brasil (1), sendo a principal causa de morte nos países desenvolvidos e em desenvolvimento. Em geral, a doença arterial coronária (DAC) constitui a primeira causa de morte, e o acidente vascular cerebral,

a segunda (2). Ambas têm relação direta com fatores de risco (FR) na sua progressão e nos eventos clínicos.

Os principais FR para DAC são: o tabagismo, a hipertensão arterial, o elevado nível sérico de colesterol total (CT) e LDL-colesterol (LDL-c), o baixo nível sérico de HDL-colesterol (HDL-c), idade avançada e diabetes melito. Além desses, existem outros importantes FR,

como os antecedentes familiares de doença isquêmica precoce, a obesidade, o sedentarismo, elevados níveis de triglicérides, de LDL pequeno e denso, de homocisteína e de fibrinogênio (3,4).

Vários estudos clínicos e experimentais comprovam a importância do LDL-c na patogênese da aterosclerose e enfatizam a necessidade da redução dessa lipoproteína, tanto nos estudos de prevenção primária como secundária.

As lipoproteínas plasmáticas são complexos moleculares de lipídeos e proteínas específicas, denominadas apolipoproteínas. Essas partículas dinâmicas estão em constante estado de síntese, degradação e remoção do plasma. As partículas de lipoproteínas incluem os quilomícrons (QM), as lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), as lipoproteínas de densidade baixa (LDL), e as lipoproteínas de alta densidade (HDL). As lipoproteínas funcionam tanto para manter os lipídeos solúveis à medida que os transporta no plasma quanto para fornecer um mecanismo eficiente, a fim de entregar seu conteúdo lipídico aos tecidos.

Os principais lipídeos transportados por partículas de lipoproteínas são os triacilgliceróis e o colesterol (livre ou esterificado), obtidos da dieta ou síntese de novo (5).

Os QM, partículas ricas em triacilglicerol, contêm apo B e são produzidos pelo intestino, por via endógena, em resposta à gordura dietética. As VLDL, ricas em triacilglicerol, contêm apo B e apo A-I e são produzidas pelo fígado, constituindo a principal fonte endógena de triacilglicerol para as células periféricas. As lipoproteínas de densidade intermediária (IDL), ricas em colesterol, contêm apo B e são como o próprio nome já diz, as partículas intermediárias do catabolismo das VLDL. As LDL, ricas em colesterol, contêm apo B e representam o

produto final do catabolismo das VLDL, sendo removidas da circulação sanguínea pelos receptores específicos das LDL. A principal função das partículas de LDL é fornecer o colesterol aos tecidos periféricos (5). As partículas de HDL são sintetizadas no fígado e liberadas na corrente sanguínea por exocitose. A HDL recém secretada é constituída de partículas discóides contendo, predominantemente, colesterol não-esterificado, fosfolípídeo e uma série de apolipoproteínas, incluindo apo E, apo A e apo C, transformando-se em partículas esféricas de HDL à medida que acumulam colesterol e são, então, captadas pelo fígado por endocitose mediada por receptor, e os ésteres de colesterol são degradados. O colesterol assim liberado pode ser reembalado pelas lipoproteínas, convertido em ácidos biliares ou secretado na bile para remoção do corpo (5).

Etiologicamente, as dislipidemias são classificadas em primárias e secundárias. As dislipidemias primárias têm uma conotação genética, e algumas só se manifestam em função da influência ambiental, dieta inadequada e/ou sedentarismo. As dislipidemias primárias englobam as hiperlipidemias e hipolipidemias. A forma secundária tem sido mais freqüente e mais comum, devido ao maior conhecimento e experiência acumulada na investigação etiológica das alterações lipídicas. Basicamente, encontramos três grupos de etiologias secundárias: a doenças, a medicamentos, e a hábitos de vida inadequados (dieta, tabagismo e etilismo) (6).

De acordo com as III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemia, os valores de referência para o perfil lipídico de crianças e adolescentes de 2 a 19 anos estão apresentados na tabela 1. Então, diferentemente do adulto, as crianças e adolescentes apresentam uma concentração menor de lipídeos sanguíneos.

Tabela 1. Valores de referência para lípidos entre 2 e 19 anos

Lípides	Idade (anos)	Valores (mg/dl)		
		Desejáveis	Limítrofes	Aumentados
CT		< 170	170-199	≥ 200
LDL-c		< 110	110-129	≥ 130
HDL-c	< 10	≥ 40	-	-
	10-19	≥ 35	-	-
TG	< 10	≤ 100	-	> 100
	10-19	≤ 130	-	> 130

CT = colesterol total; LDL-c = lipoproteína de baixa densidade; HDL-c = lipoproteína de alta densidade; TG = triglicérides.

Fonte: Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose (6).

DISLIPIDEMIA E ATEROSCLEROSE EM JOVENS

Resultados de diversos estudos indicam que parentes diretos de coronariopatas (filhos, irmãos, pais, avós) têm maior prevalência de FR para DAC, particularmente de desvios lipídicos, quando comparados com indivíduos sem história familiar da doença (7). De outra maneira, aqueles que apresentam a forma familiar de hipercolesterolemia têm pequena ou nenhuma resposta ao tratamento dietético (8).

As III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemia e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose recomendam que os lípidos devam ser dosados em: crianças com parentes de primeiro grau com aterosclerose precoce, parentes de primeiro grau com dislipidemias graves (CT \geq 300 mg/dl ou TG \geq 400 mg/dl); presença de pancreatite aguda, xantomatose, obesidade ou outros FR (3). Elevados níveis de LDL-c em crianças predizem o desenvolvimento de DAC ao longo da vida. A hipercolesterolemia familiar representa um paradigma para essa relação.

Há hoje consenso de que a estria gordurosa é a lesão aterosclerótica mais precoce, começa a aparecer na aorta aos 3 anos de idade, e aos 15 anos compromete 15% dessa artéria. Inúmeros estudos têm demonstrado a existência do vínculo entre a presença de alterações do metabolismo lipídico e a doença aterosclerótica, principalmente das artérias coronárias (9-17). Estudos de autópsias em vítimas das guerras da Coreia e do Vietnã mostram que a aterosclerose subclínica estava presente em adolescentes e jovens adultos, em 77 e 45% dos casos, respectivamente (18,19).

No estudo de Bogalusa, foi verificado que a presença de estrias gordurosas na aorta e nas artérias coronárias estavam associadas a outros FR. As estrias gordurosas na aorta são mais extensas na presença de níveis elevados de CT e de LDL-c. As estrias gordurosas das artérias coronárias estão associadas com a presença de LDL-c, VLDL e pressão arterial sistólica elevadas. Foi notada uma associação inversa entre HDL e estrias gordurosas nas coronárias e na aorta (19).

Numerosas investigações têm mostrado que os níveis de colesterol são variados em crianças, mas tendem a se manter com o aumento da idade, de forma que crianças com níveis altos de colesterol tendem a mantê-los altos com o aumento da idade (20-22).

Outro importante estudo, que verificou a presença de dislipidemia em 2.367 escolares norte-americanos com idades entre 8 e 18 anos, mostrou que, das 249 crianças com valor preditivo positivo, 17% tinham níveis de colesterol maior ou igual a 240 mg/dl, 36% tinham níveis entre 200 e 239 mg/dl e 47% tinham níveis me-

nores que 200 mg/dl (23).

Na Grécia, foi realizado um estudo para verificar os níveis de colesterol e triglicérides em crianças gregas com idade escolar, sugerindo, a partir dos seus achados, que as mudanças dietéticas ocorridas na população grega, especialmente nas crianças e adolescentes que vivem nas grandes cidades, influenciam significativamente os níveis de CT (24).

A prevalência mundial da obesidade infantil vem apresentando um rápido aumento nas últimas décadas, sendo caracterizada como uma verdadeira epidemia mundial. Esse fato é bastante preocupante, pois alguns estudos sugerem a associação da obesidade com alterações metabólicas, como a dislipidemia, a hipertensão e a intolerância à glicose, consideradas FR para o diabetes melito tipo 2 e as doenças cardiovasculares, bem como obesidade no adulto, anorexia nervosa e bulimia nervosa (25,26). Alguns estudos sugerem, ainda, que o tempo de duração da obesidade está diretamente associado à morbimortalidade por doença cardiovascular (27). Um estudo realizado em Taiwan, no qual foram avaliadas 1.366 crianças escolares, os pesquisadores encontraram uma associação entre obesidade e hipertensão e entre obesidade e concentrações sanguíneas de glicose e lipídeos para ambos os sexos (28). Estudos realizados em algumas cidades brasileiras mostram que o sobrepeso e a obesidade já atingem 30% ou mais das crianças e adolescentes, como em Recife, alcançando 35% dos escolares avaliados (29). Já um estudo realizado com 387 escolares de Salvador mostrou uma prevalência de obesidade de 15,8%, sendo que essa foi significativamente maior nas escolas particulares (30%) do que nas escolas públicas (8,2%) (30). O crescimento dos FR para DAC pode iniciar precocemente, durante a adolescência, em obesos. Após o ajuste para idade, meninos obesos apresentaram concentrações significativamente mais altas de pressão sanguínea, glicose, colesterol, triglicérides, HDL-c, LDL-colesterol, apolipoproteína AI, apo B do que meninos não obesos (28).

Em nosso meio, foi realizado o estudo "Fatores de Risco de Aterosclerose na Infância. Um Estudo Epidemiológico" (31), em que os autores verificaram que, em um grupo de 1.500 escolares de 6 a 16 anos, 27,98% das crianças apresentavam hipercolesterolemia, 9,06% apresentavam hipertrigliceridemia e o LDL-c estava elevado em 10,33%, com forte associação com a hipercolesterolemia. Além disso, o índice de massa corporal (IMC) estava acima do percentil 95 em 7,4% das crianças estudadas.

Através da realização de ultra-som intravascular (IVUS) em 262 corações transplantados de sujeitos jovens assintomáticos, doadores, com idade média de 33,4 \pm 13,2 anos, 30,9 \pm 13,2 dias após o procedimento, foram

investigadas um total de 574 artérias (2,2 artérias por pessoa). A lesão aterosclerótica estava presente em 136 pacientes, ou 51,9%. A prevalência de aterosclerose variou de 17%, nos indivíduos menores de 20 anos, até 85%, nos indivíduos com idade ≥ 50 anos. Esse estudo demonstrou que a aterosclerose da coronária inicia na idade jovem e que as lesões estão presentes em um entre seis adolescentes, sugerindo a necessidade de intensos esforços na prevenção da doença coronária em jovens adultos (32).

RECOMENDAÇÕES

A adoção de medidas de prevenção primária em indivíduos jovens é hoje reconhecida como de grande importância para o cenário das doenças cardiovasculares.

Confirmada a dislipidemia em crianças e adolescentes, o tratamento dietético deverá ser iniciado após os 2 anos de idade, priorizando as necessidades energéticas e vitamínicas próprias da idade. Deve-se encorajar a ingestão de fibras e desestimular alimentos ricos em colesterol e gordura saturada (6).

O relatório do *National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Population Strategies for Blood Cholesterol Reduction* recomenda, para crianças e adolescentes saudáveis, que as famílias adotem modelos dietéticos com baixa quantidade de ácidos graxos saturados, gordura total e colesterol e aumento da quantidade de ingestão de frutas, vegetais, grãos, pães, cereais e legumes (33). Resumindo, a principal meta da recomendação dietética é limitar a ingestão de ácidos graxos saturados, presentes nos alimentos de origem animal, em menos de 10% das calorias totais, fornecer calorias suficientes para o crescimento e desenvolvimento sem promover a obesidade e limitar os níveis de colesterol em menos de 300 mg/dia.

De acordo com o estudo DISC (*The Dietary Intervention Study in Children*), um estudo multicêntrico, randomizado e controlado, após 3 anos de intervenção dietética, orientados para seguir a dieta tipo II do NCEP, no grupo de crianças que seguiu a intervenção, a média do LDL-c baixou significativamente, e não foram verificadas alterações significativas no crescimento e desenvolvimento do grupo que sofreu intervenção em relação ao grupo controle (34).

No *Child and Adolescent Trial for Cardiovascular Health (CATCH)*, estudo de intervenção para crianças da escola elementar, o sobrepeso foi o mais forte preditor de adiposidade, após 2 anos e meio de observação. Crianças com peso normal, que posteriormente apresentaram sobrepeso (IMC no percentil ≥ 85), exibiram notável aumento nos níveis séricos de colesterol e de apo B (35).

Destaca-se, entretanto, que aqueles que apresentam a forma familiar de hipercolesterolemia à intervenção trazem pequena ou nenhuma resposta ao tratamento dietético (17).

A maior parte das dislipidemias em crianças e adolescentes está relacionada a hábitos alimentares inadequados. A manutenção de um modelo dietético nutricional adequado, o controle do peso corpóreo, a prática de exercícios físicos e o abandono do tabagismo são algumas das orientações relacionadas a um estilo de vida saudável (36,37).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Está claro que a presença de FR para DAC, antes apenas evidente em adultos, já está presente em crianças e adolescentes, destacando-se, assim, a importância da implantação de medidas preventivas. O incentivo às mudanças no estilo de vida (MEV), estimulando a prática de atividades físicas e a aquisição de hábitos alimentares saudáveis, sem dúvida constitui boas políticas para uma vida saudável.

A evolução do padrão alimentar, observada entre as pesquisas de orçamentos familiares (POF) de 1988 e 1996, teve os seguintes traços marcantes e negativos: a persistência de valores elevados para o colesterol dietético, o aumento dos ácidos graxos saturados e a redução dos carboidratos complexos em todas as áreas metropolitanas do país, ao lado da estagnação ou da redução do consumo de leguminosas, verduras, legumes, frutas e sucos naturais e da ascensão do consumo já excessivo de açúcar refinado e refrigerante (38). Já de acordo com a POF de 2002-2003, o excesso de peso no Brasil, em 2003, chegou à marca de 40%, sendo que a obesidade atingia 8,9% dos homens e 13,1% das mulheres. Além disso, a pesquisa também revela que as famílias brasileiras continuam consumindo muitos alimentos com alto teor de açúcar, principalmente refrigerantes, e poucas quantidades de frutas e hortaliças, confirmando a necessidade da implementação de medidas de MEV na população (39).

O risco do nível de colesterol elevado no adulto é acompanhado pela presença de outros FR que, independentemente, influenciam a ocorrência de DAC e, além disso, tendem a agregar-se ao indivíduo. Nas crianças e adolescentes, a obesidade está associada com o aumento dos níveis de CT, triglicérides e pressão sanguínea, e o tabagismo está correlacionado com altos níveis de VLDL e LDL-c e baixo HDL-c (33).

De acordo com o exposto, fazem-se necessárias atuações urgentes de medidas educativas e preventivas em relação aos modelos dietéticos utilizados pelos nos-

so adolescentes em geral. Apesar de incompletas, as evidências disponíveis indicam que quanto mais precocemente modificarmos os FR, maior é o potencial benéfico. Estratégias educacionais são de baixo custo e muito efetivas. Esse princípio torna-se mais expressivo para as famílias que, através de seu exemplo, conseguem imprimir seus hábitos, e para as escolas, que têm um importante papel na educação alimentar dos alunos, através da orientação de hábitos alimentares saudáveis e da demonstração desses por meio de suas cantinas.

Na atualidade, é consenso que essas medidas só têm chance de sucesso se implementadas em conjunto com a família, a escola e a comunidade, em um esforço conjunto de toda a sociedade e seu governo, adaptadas às peculiaridades de cada população (37).

REFERÊNCIAS

1. DATASUS 2000. Available at: www.tabnet.datasus.gov.br.
2. British Heart Foundation. Coronary heart disease statistics. London: British Heart Foundation; 2002.
3. Grundy SM. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations - a statement for healthcare professionals from the American College of Cardiology. *Circulation* 1999;100:1481-92.
4. Krauss RM. AHA Dietary guidelines, revision 2000: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000;102:2284-99.
5. Champe P. Bioquímica ilustrada. 2.ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1996.
6. Santos RD, org. Diretrizes brasileiras de dislipidemia e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol* 2001;77(supl.3).
7. Giannini SD, Dereviacki BE, Góis JM, et al. Prevalência das dislipidemias primárias em indivíduos com e sem história familiar de coronariopatia, tendo como referência os valores do National Cholesterol Education Program (NCEP). *Arq Bras Cardiol* 1992;58:281-7.
8. Consenso Brasileiro sobre Dislipidemia. *Arq Bras Cardiol* 1996;67:112-28.
9. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1979;90:85-91.
10. Manfroi WC, Marques G, Goldim JR, et al. Correlação entre a extensão da aterosclerose coronária e a dislipidemia. *Arq Bras Cardiol* 1982;39(1):11-5.
11. Kannel WB, Neaton JD, Wentworth D, et al. Overall and coronary heart disease mortality rates in relation to major risk factors in 325,348 men screened for the MRFIT. *Am Heart J* 1986;112:825-36.
12. Assman G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (The Procarn Experience). *Am J Cardiol* 1992;70:733-7.
13. Manfroi WC, Monfroi W, Zago AJ, et al. A comparação das dosagens séricas das apolipoproteínas e demais frações lipídicas em cardiopatas isquêmicos em diferentes estágios de gravidade da doença. *Arq Bras Cardiol* 1995;65(1):57.
14. Manfroi WC, Monfroi W, Zago AJ, et al. Correlação entre fatores de risco e infarto do miocárdio em pacientes com igual extensão da aterosclerose coronária. *Arq Bras Cardiol* 1995;65(1):56.
15. Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, et al. Small dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischaemic heart disease in men: prospective results from the Quebec cardiovascular study. *Circulation* 1997;95:69-75.
16. Manfroi WC, Ordovás WC. Comparação da aterosclerose coronária em pacientes com infarto do miocárdio e angina do peito. *Arq Bras Cardiol* 1998;71(1):25-9.
17. Manfroi WC, Zago AJ, Alves A, et al. Are apolipoproteins A and B better than lipoproteins for assessing risk of obstructive coronary heart disease? *Arq Bras Cardiol* 1999;72(6):663-8.
18. Enos WF, Holmes R, Bayer JC. Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea: preliminary report. *JAMA* 1953;152:1090-3.
19. McNamara JJ, Molot MA, Stremple JF, et al. Coronary artery disease in combat casualties in Vietnam. *JAMA* 1971;216: 1185-7.
20. Tracy RE, Newman III WP, Wattigney WA. Risk factors and atherosclerosis in youth autopsy findings of the Bogalusa Heart Study. *Am J Med Sci* 1995;310(suppl.1):S37-41.
21. Clarke WR, Schrott HG, Leaverton PE, et al. Tracking of blood lipids and blood pressure in school-age children: the Muscatine Study. *Circulation* 1978;58:626-34.
22. Freedman DS, Shear CL, Srinivasan SR, et al. Tracking of serum lipids and lipoprotein over an eight-year period: the Bogalusa Study. *Prev Med* 1985;14:203-16.

23. Berenson GS, Wattigney WA, Bao W. Rationale to study the early natural history of heart disease: the Bogalusa Heart Study. *Am J Med Sci* 1995;310(suppl.1):S22-8.
24. Lauer RM, Clarke WR. Use of cholesterol measurements in childhood for the prediction of adult hypercholesterolemia. The Muscatine Study. *JAMA* 1990;264:3034-8.
25. Kleopatra Schulpis MA, Karikas GA. Serum cholesterol and triglyceride distribution in 7767 school-aged Greek children. *Pediatrics* 1998;101:861-4.
26. Swtynne DM. Childhood and adolescent obesity. Prevalence and significance. *Pediatr Clin North Am* 2001;48:823-53.
27. Filippo P. Nutrição e transtornos alimentares na adolescência. *Mod* 2002;38(8):377-80.
28. Must A, Jaques PF, Dallal GE, et al. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents: a follow up of the Harvard Growth Study – 1922 to 1935. *N Engl J Med* 1992;327:1350-5.
29. Chu N-F, Rimm EB, Wang D-J, et al. Clustering of cardiovascular disease risk factor obese schoolchildren: the Taipei Children Heart Study. *Am J Clin Nutr* 1998;67:1141-6.
30. Balaban G, Silva GAP. Prevalência de sobrepeso em crianças e adolescentes de uma escola da rede privada de Recife. *J Pediatr (Rio J)* 2001;77:96-100.
31. Souza Leão SC, Araújo LMB, Moraes LTLF, et al. Prevalência de obesidade em escolares de Salvador Bahia. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2003;47(2):151-7.
32. Gerber ZRS, Zelinsky P. Fatores de risco de aterosclerose na infância. Um estudo epidemiológico. *Arq Bras Cardiol* 1997; 69(4):231-6.
33. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults. *Circulation* 2001;103:2705-10.
34. National Cholesterol Education Program: Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1992;89(3):525-84.
35. Kwiterovich Jr PO, Barton BA, McMahon RP, et al. Effects of diet and sexual maturation on low-density lipoprotein cholesterol during puberty. The Dietary Intervention Study in Children (DISC). *Circulation* 1997;96:2526-33.
36. Dwyer JT, Feldman HA, Yang M, et al. Maintenance of lightweight correlates with decreased cardiovascular risk factors in early adolescence. *J Adolesc Health* 2002;31:117-24.
37. Kavey RA, Daniels SR, Lauer RM, et al. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Circulation* 2003;107:1562-6.
38. Monteiro CA, Mondini L, Costa RBL. Mudanças na composição e adequação nutricional da dieta familiar nas áreas metropolitanas do Brasil (1988-1996). *Rev Saude Publica* 2000;34(3):251-8.
39. Brasil, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa de orçamento familiar de 2002-2003. Brasília: IBGE; 2004.

ASPECTOS CLÍNICOS E MOLECULARES DO MATURITY-ONSET
DIABETES OF THE YOUNG (MODY)

CLINICAL AND MOLECULAR ASPECTS OF MATURITY-ONSET DIABETES OF
THE YOUNG (MODY)

Nicole Campagnolo¹, Pablo Folha Dallapicola¹, Nádia Murussi¹, Luís Henrique Canani²,
Jorge Luiz Gross³, Sandra Pinho Silveiro⁴

RESUMO

Maturity-onset diabetes of the young (MODY) é uma forma monogênica de diabetes, que se expressa a partir de herança autossômica dominante. Seis subtipos de MODY já foram descritos, baseados na identificação de seis genes distintos. Um deles é o regulador da glicoquinase, enzima chave na secreção de insulina, e os demais codificam fatores de transcrição expressos na célula β , onde possuem um papel crucial na diferenciação e metabolismo celular. O MODY é clinicamente caracterizado como um diabetes familiar, com pelo menos duas gerações consecutivas afetadas, sendo os indivíduos diagnosticados antes dos 25 anos de idade. Esse tipo de diabetes está associado com um defeito na secreção de insulina pelas células β do pâncreas. A sua identificação geralmente é feita através de dados clínicos e, em centros capacitados, é possível confirmá-lo com testagem genética. O reconhecimento do diagnóstico de MODY possibilita o emprego de tratamento mais específico e, futuramente, ao possibilitar o entendimento da homeostasia da glicose, poderá proporcionar a elucidação da patogênese do DM tipo 2.

Unitermos: Diabetes, herança genética, diagnóstico.

ABSTRACT

Maturity-onset diabetes of the young (MODY) is a monogenic form of diabetes with an autosomal dominant pattern of inheritance. Six MODY subtypes have been described, based on the identification of six distinct genes. One of them is the glucokinase regulator, the key enzyme in insulin secretion, the others are responsible for coding transcription factors expressed in beta cells, in which they play a crucial role in cellular differentiation and metabolism. At least two consecutive generations should be affected by diabetes, with symptoms onset before 25 years of age. This kind of diabetes is associated with a defect in pancreas beta cells that diminishes insulin secretion. Its detection is generally accomplished through clinical data, and, in specialized centers, it is possible to employ genetic testing. The identification of MODY allows a more specific treatment of the patient, and, in a near future, through the knowledge of glucose homeostasis, it will provide the basis for the understanding of type-2 diabetes pathogenesis.

Key words: Diabetes, genetic inheritance, diagnosis.

¹ Acadêmico, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

² Professor, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, UFRGS, Porto Alegre, RS.

³ Professor, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, UFRGS, e Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, RS. Chefe do Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS.

⁴ Professor, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, UFRGS, e Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, RS.

Correspondência: Sandra Pinho Silveiro. E-mail: sandrasilveiro@terra.com.br

INTRODUÇÃO

O diabetes melito (DM) é definido como um grupo de doenças metabólicas caracterizado por hiperglicemia, resultante de defeitos na ação e/ou secreção de insulina pelo pâncreas (1). A caracterização diagnóstica é, portanto, realizada através da medida da glicose plasmática de jejum (GPJ) e da glicose plasmática no teste oral de tolerância à glicose (TOTG). Valores de GPJ inferiores a 100 mg/dl são indicadores de normalidade, níveis entre 100-126 mg/dl representam a classe glicemia de jejum alterada, e valores ≥ 126 mg/dl, se confirmados, definem a presença de DM (2,3). Quando analisados valores de glicose no TOTG, o valor normal após 2 horas da ingestão de 75 g de glicose é < 140 mg/dl, e níveis ≥ 200 mg/dl, se confirmados, diagnosticam a presença de DM (2,3). Valores intermediários de glicose (140-200 mg/dl) caracterizam a presença de tolerância diminuída à glicose.

A nova classificação do DM foi redefinida em publicação da Associação Americana de Diabetes (ADA) de 1997 e reforçada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (1-3). Atualmente, o DM é dividido em quatro categorias: DM tipo 1, DM tipo 2, outros tipos e diabetes gestacional (tabela 1).

Tabela 1. Classificação etiológica do diabetes melito

I. Diabetes tipo 1

Destruição das células β , usualmente levando à deficiência completa de insulina

- A. auto-imune
- B. idiopático

II. Diabetes tipo 2

Graus variados de diminuição de secreção e resistência à insulina

III. Outros tipos específicos

- A. Defeitos genéticos da função da célula β (MODY)
- B. Defeitos genéticos da ação da insulina
- C. Doenças do pâncreas exócrino
- D. Endocrinopatias
- E. Indução por drogas ou produtos químicos
- F. Infecções
- G. Formas incomuns de diabetes imunomediado

IV. Diabetes gestacional

A categoria "outros tipos" inclui vários tipos de DM com patogêneses distintas. A subcategoria denominada como "A" engloba diversos defeitos primários da função das células β do pâncreas, incluindo os diferentes tipos de MODY (*Maturity-onset diabetes of the young*).

O MODY é uma forma monogênica de DM precoce,

que acomete indivíduos com menos de 25 anos de idade e que, como implicado na nomenclatura, é um tipo de DM da "maturidade", ou seja, não-dependente de insulina, que acomete indivíduos jovens (4). O paciente é considerado como não-dependente de insulina se nunca a tiver usado ou, no caso de necessidade de uso, vir a usá-la apenas após 5 anos do diagnóstico. Também pode ser utilizado como critério o valor de peptídeo C, um indicador da secreção de insulina, que se apresente acima de 0,9 ng/ml. Em alguns casos, deverá ser considerado o diagnóstico diferencial com DM do tipo 2, devido à ocorrência de características comuns a esses dois tipos de DM (tabela 2). De fato, cerca de 2% dos pacientes considerados, inicialmente, como DM 2, apresentam o diagnóstico de MODY.

Em 1916, foram descritos por Joslin, em Boston, quatro casos de pacientes que tiveram o diagnóstico de DM na adolescência, com forte história familiar, e que se mantiveram somente com dieta por 9 a 21 anos. Décadas após, em 1960, Fajans e Conn demonstraram que o uso de hipoglicemiante oral melhorava a tolerância à glicose em um grupo selecionado de pacientes diabéticos jovens com forte herança familiar. Em 1975, o termo "MODY" foi introduzido para indicar o DM de diagnóstico antes dos 25 anos com padrão de herança monogênica. A partir de 1991, diversas mutações genéticas têm sido identificadas, sendo o mais recente subtipo de MODY descrito em 1999 (5).

O MODY possui um padrão de herança autossômica dominante e, portanto, deve atingir três gerações consecutivas para sugerir o diagnóstico. Esse tipo de DM é clínica e geneticamente heterogêneo, sendo que até o atual momento são conhecidos seis genes implicados em seu desenvolvimento, o que gera a nomenclatura de MODY 1, MODY 2, MODY 3, MODY 4, MODY 5 e MODY 6 (tabela 3) (6,7). Um dos tipos mais estudados, o MODY 2, é causado por mutações no gene codificador da enzima glicoquinase, enquanto as outras formas são secundárias a mutações em fatores de transcrição expressos nas células β -pancreáticas: HNF-4 α (MODY 1), HNF-1 α (MODY 3), IPF-1 (MODY 4), HNF-1 β (MODY 5) e NEURO D1 (MODY 6) (figura 1). Entretanto, há famílias com características clínicas de MODY nas quais não se encontram mutações em quaisquer dos genes acima, indicando que possa haver outros genes causadores, designados, por enquanto, como MODY X (8).

A frequência relativa dos subtipos de MODY tem sido descrita em vários estudos de diferentes populações (9-12). Os subtipos mais comuns são o MODY 2 e 3. Em contraste, no Brasil, um único estudo de casos analisou 12 famílias, e o subtipo MODY X foi o mais encontrado (13). Em estudo recente (14), realizado em nove famílias

ASPECTOS CLÍNICOS E MOLECULARES DO MODY

Tabela 2. Comparação do diabetes tipo 2 de início precoce com MODY

	Diabetes tipo 2	MODY
Obesidade	Usual	Não usual
Número de gerações afetadas	Variável	No mínimo três
Mortalidade	Alta	Variável
Papel do ambiente	Considerável	Mínimo
Fisiopatologia	Disfunção das células β e resistência à insulina	Disfunção das células β
Herança	Poligênica Heterogênea	Monogênica Autossômica dominante
Testagem genética apropriada	Não disponível	Disponível em centros especializados

Tabela 3. Quadro clínico e molecular dos subtipos de MODY

Tipo de MODY	Gene (cromossoma)	Fisiopatologia	Frequência entre os subtipos de MODY	Início da hiperglicemia	Gravidade da hiperglicemia	Complicações microvasculares
MODY 1	HNF-4 α (20q)	Defeito na sinalização para secreção de insulina	0 a 8%	Ao nascimento	Progressiva, podendo ser grave	Frequente
MODY 2	Glicoquinase (7p)	Defeito na sensibilidade das células β à glicose	8 a 63%	Adolescência Adulto jovem	Deterioração leve a moderada com a idade	Raro
MODY 3	HNF-1 α (12q)	Defeito na sinalização para secreção de insulina	21 a 65%	Adolescência Adulto jovem	Progressiva, podendo ser grave	Frequente
MODY 4	IPF-1 (13q)	Regulação anormal da função e desenvolvimento da célula β	Raro	Adulto jovem	Dados ainda limitados	Frequência desconhecida
MODY 5	HNF-1 β (17q)	Defeito na sinalização para secreção de insulina	Raro	Adolescência Adulto jovem	Progressiva, podendo ser grave	Retinopatia
MODY 6	NEURO D1 (2q)	Regulação anormal da função e desenvolvimento da célula β	Raro	Incerto	Dados ainda limitados	Frequência desconhecida

canadenses que apresentavam MODY, cinco probandos eram mutantes compatíveis com MODY 3, e quatro, com MODY 2. No grupo com MODY 3, quatro mutações eram novas. Já no grupo de MODY 2, duas delas eram novas.

As informações sobre o diagnóstico molecular são extremamente importantes, já que podem afetar prognóstico e tratamento, envolvendo o conceito de farmacogenética, que é o estudo da interação de uma característica genética de um indivíduo e a resposta a uma droga (15).

Definir o exato defeito molecular traz outros benefícios, como confirmação molecular do diagnóstico

clínico e diagnóstico molecular em familiares em fase pré-clínica, nos quais mudanças precoces no estilo de vida e monitoramento adequado podem ser benéficos. Além disso, o diagnóstico e intervenção precoces podem reduzir complicações crônicas microvasculares do DM (16).

MODY 1

O MODY 1 é secundário a mutações em fatores de transcrição hepatocitários nucleares (HNF) (4). Esses

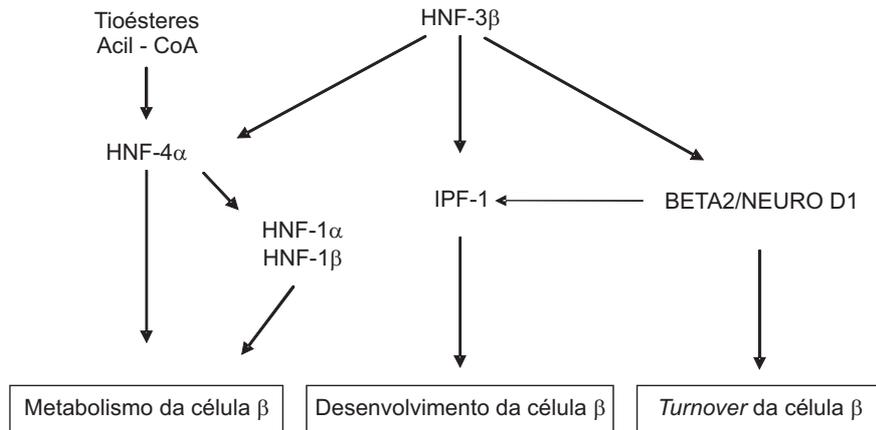


Figura 1. Representação esquemática dos fatores de transcrição reguladores da fisiologia da célula β .

fatores são produzidos no fígado e exercem função em vários tecidos do organismo, dentre eles as células β pancreáticas (8). Eles são responsáveis pela ativação de genes que codificam produtos necessários para a manutenção e o metabolismo celular (figura 2).

As mutações no gene do HNF-4 α causam o MODY 1, porém o mecanismo pelo qual essas mutações resultam em disfunção das células β pancreáticas ainda não está totalmente esclarecido. É sugerido que os fatores de transcrição que atuam no núcleo da célula β regulem a expressão do gene da insulina, assim como a expressão de genes codificadores de proteínas envolvidas no metabolismo e transporte de glicose e no metabolismo mitocondrial, influenciando, portanto, a secreção da insulina (4).

Análises moleculares demonstram que o gene do HNF-4 α está localizado no cromossomo 20q (8,17), e as mutações nesse gene são relativamente incomuns. Um estudo com 29 famílias tchecas com MODY mostrou uma prevalência de 5% desse tipo de MODY (18,19). Em estudos realizados na Espanha e no Japão, não foram encontrados casos atribuíveis ao MODY HNF-4 α (20-22).

Os achados clínicos são semelhantes aos dos pacientes com mutações no HNF-1 α , que é associado ao MODY 3. Os pacientes desenvolvem o quadro de DM entre 10 e 30 anos de idade. A hiperglicemia, decorrente da diminuição progressiva da secreção de insulina, tende a agravar-se com o passar dos anos, resultando na necessidade de tratamento com drogas hipoglicemiantes orais ou insulina (30 a 40% dos pacientes) (8,23). Estudos prospectivos em famílias com MODY 1 revelaram que a secreção insulínica induzida pela glicose diminui na taxa de 1 a 4% ao ano. Além disso, a deficiência do HNF-4 α está

associada com níveis muito reduzidos dos triglicerídeos séricos e das concentrações de apolipoproteínas AII e CIII e da lipoproteína Lp (a) (4).

A prevalência de complicações micro e macrovasculares no MODY 1 é similar aos pacientes DM 1 e 2, sendo também relacionada à duração do DM e ao grau de controle glicêmico (4,7).

MODY 2

Caracteriza-se por mutações no gene codificador da glicoquinase, enzima que catalisa a conversão da glicose em glicose-6-fosfato, primeira etapa na regulação da secreção de insulina (24). Essa enzima se expressa em altas concentrações nas células β do pâncreas e no fígado. A glicoquinase age como um sensor das células β do pâncreas, controlando a taxa de entrada da glicose na via glicolítica e seu subsequente metabolismo. A glicoquinase, que se expressa no fígado, tem um papel chave na capacidade desse órgão de armazenar glicose na forma de glicogênio, particularmente no período pós-prandial (25).

Podemos classificar as mutações em *missense* e *nonsense*. A primeira caracteriza-se pelas alterações cinéticas na glicoquinase, com uma redução da atividade máxima da enzima ou da sua afinidade para glicose ou adenosina trifosfato. Já o segundo tipo leva a uma completa ausência da atividade dessa enzima. Ambos os tipos de mutação diminuem a entrada da glicose na célula β e levam a concentrações inapropriadamente baixas de insulina em relação aos níveis glicêmicos, resultando em uma hiperglicemia leve (5).

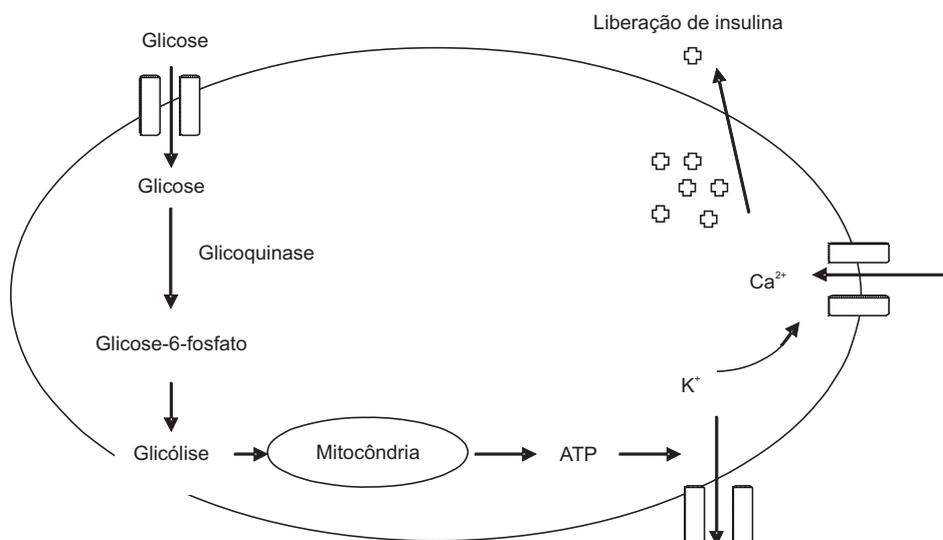


Figura 2. Papel da glicocinase na regulação da secreção pancreática de insulina na célula β .

Existem, na literatura, mais de 100 mutações descritas, distribuídas nos 12 éxons do gene da glicocinase, todas com frequência semelhante (10,26). Em trabalho realizado na República Tcheca, foram identificadas 11 mutações diferentes em 19 pacientes (19).

Na França, as mutações no gene da glicocinase são a causa mais comum de MODY, com mais de 60% dos casos apresentando mutação nesse gene. Esse tipo de MODY também é o mais freqüente em uma população de crianças italianas (9). Em um estudo recente realizado na Espanha, com 20 famílias que apresentavam diagnóstico de MODY, o MODY 2 representou 25% do total (20). Em outro trabalho, realizado no Brasil, o MODY 2 e o MODY 3 representaram, juntos, 42% dos casos de MODY (13).

Em relação às características clínicas dos indivíduos, uma grande parcela cursa com glicemias de jejum entre 100 e 140 mg/dL e, após sobrecarga com glicose, não mostra incremento maior que 90 mg/dL na segunda hora do teste oral (24). Assim, devido à natureza leve da hiperglicemia, os pacientes são raramente sintomáticos, a maioria sendo diagnosticada durante exames de rotina (27). A mutação heterozigota está associada com uma forma leve de hiperglicemia não-progressiva, tratada somente com dieta (28).

Aproximadamente 50% das mulheres portadoras da mutação podem apresentar DM gestacional (29). Menos de 50% dos portadores da mutação terão DM característico; destes, a maioria são idosos ou obesos, e 2% necessitarão terapia com insulina (30).

Provavelmente, devido a essa hiperglicemia ser leve e não-progressiva, os portadores de MODY 2 cursam com baixa prevalência de complicações crônicas vasculares (micro e macrovasculares), quando comparados a outras formas de DM (31). Achados de síndrome metabólica (hipertensão, dislipidemia e hiperinsulinemia) não são geralmente vistos, sendo a concentração de insulina e os níveis lipídicos normais (32). Retinopatia diabética foi descrita em alguns pacientes franceses, representando, provavelmente, uma ocorrência simultânea de DM tipo 2 (31,32).

Um ponto duvidoso a respeito dos pacientes com MODY 2 é a necessidade de acompanhamento médico. Não há consenso quanto à prescrição de seguimento rigoroso ou quanto ao intervalo entre as consultas para crianças com MODY 2. Em relação aos adultos, uma visita anual com controle dos níveis de glicohemoglobina é provavelmente suficiente (8).

MODY 3

O MODY 3 é o subtipo mais comum. Nessa forma de MODY, a secreção diminuída de insulina pelas células β pancreáticas é decorrente de mutações no gene HNF-1 α do cromossomo 12q (4). Esse gene também é expresso no fígado e nos rins (33). Sua apresentação clínica costuma ser mais

grave do que nas demais formas já citadas, com pacientes apresentando níveis mais elevados de glicemia (17,23). Além disso, alguns estudos demonstram defeitos na reabsorção renal de glicose, fosfato e aminoácidos associados com o defeito nas células β pancreáticas (23).

A idade do início das complicações do DM costuma ser bastante variável, assim como a diversidade fenotípica em indivíduos de uma mesma família (17,21). Os pacientes costumam ter uma glicemia de jejum normal quando criança, mas desenvolvem hiperglicemia progressiva na adolescência e quando adulto jovem (8). Geralmente são sintomáticos e requerem tratamento com insulina. Frequentemente desenvolvem complicações microvasculares. Estudo realizado na Finlândia mostrou que a prevalência de microalbuminúria, fase incipiente da nefropatia, é de cerca de 20%, e a prevalência de retinopatia diabética é de 47%, sendo semelhante, portanto, ao observado no DM 1 e 2 (14,34). A proporção de neuropatia diabética também não é diferente dos outros tipos de DM. No entanto, a prevalência de doença cardiovascular foi maior nos indivíduos com MODY 3, quando comparados ao DM 1, mas menor do que no DM 2 (34).

Na Inglaterra, um estudo demonstrou que mutações no gene HNF-1 α são uma causa comum de MODY. Foram estudadas 15 famílias com MODY 3; destas, 11 apresentaram novas mutações (8 do tipo *frameshift* e 5 do tipo *missense*) (18). Na Espanha, investigaram-se 48 pacientes de 20 famílias espanholas, evidenciando uma prevalência de 25% de MODY 2 e 35% de MODY 3, mostrando que este tipo é o mais freqüente dentre todas as mutações conhecidas do MODY (20). No único estudo brasileiro, foram estudados 32 membros de 12 famílias com MODY, e o MODY 3 foi o subtipo mais encontrado depois do MODY X, sendo atribuído a 33% dos pacientes (13).

O tratamento para esse subtipo de MODY ainda é discutível. Um estudo realizado na Inglaterra comparou o uso de sulfoniluréia com o de metformina entre pacientes com DM tipo 2 e com MODY 3. A sulfoniluréia foi mais eficaz nos pacientes com a mutação, pela sua grande sensibilidade a essas drogas, e a metformina atuou melhor naqueles com DM tipo 2, resistentes à insulina (15).

MODY 4

O MODY 4 caracteriza-se por uma mutação no gene do fator de transcrição IPF-1 (fator promotor de insulina-1), também denominado PDX-1 (homeobox-1 pancreático-duodenal), localizado no cromossomo

13q, que resulta em um defeito progressivo da secreção das células pancreáticas.

Não foram encontradas mutações IPF-1 em pacientes com MODY na França, Reino Unido e Japão, sugerindo que essas mutações são raras (8). Evidenciaram-se mutações leves de IPF-1 do tipo *missense* em apenas 1% da população caucasiana européia, que se mostra heterozigótica e com predisposição ao DM tipo 2 (35).

O gene IPF-1 foi possivelmente relacionado ao MODY 4 porque é um dos genes envolvidos na embriogênese pancreática e no fenótipo das células β (8). Além disso, tem um papel chave na regulação da secreção de insulina e da somatostatina e na expressão de uma variedade de genes das ilhotas pancreáticas, incluindo os da glicocinase, peptídeo amilóide da ilhota e transportador da glicose-2 (GLUT 2) (4).

Além desses, o IPF-1 interage com outros fatores de transcrição e co-reguladores, incluindo o p300. Essa interação ativa a transcrição do gene da insulina e de outros genes relacionados à célula β . O envolvimento do p300 com as proteínas mutantes pode ser um mecanismo adicional em que a expressão do gene da insulina é reduzida em portadores de mutações PDX-1 heterozigóticas. Ao contrário das mutações anteriores, as *point mutation* diminuem a resposta da insulina à glicose. Portanto, interações inadequadas entre PDX-1 e p300 nas células pancreáticas podem limitar a síntese de insulina e promover o desenvolvimento de DM (36).

O gene PDX-1 ainda regula positivamente a transcrição do gene do *Synaptotagmin 1* (Syt 1), que corresponde a um sensor de cálcio. Este mostra um papel central na liberação de insulina, à medida que a secreção desse hormônio depende do aumento da concentração de cálcio intracelular em resposta à concentração elevada de glicose. Isso confirma a participação do gene PDX-1 em mais um mecanismo de regulação da insulina (37).

Observou-se uma família com um probando com agenesia pancreática congênita, causada por uma mutação *frameshift* homozigótica do gene IPF-1. Ambos pais eram heterozigóticos para essa mutação (4). Nessa mesma família, os indivíduos heterozigóticos apresentavam DM ou tolerância à glicose diminuída, além de secreção de insulina reduzida, particularmente a primeira fase (8). Em ratos, demonstrou-se que a presença de IPF-1 faz-se crítica para manter o fenótipo produtor de insulina e a regulação homeostática do sistema de sensibilidade à glicose nas células β (35,38).

O tratamento do MODY 4 consiste basicamente em dieta, agentes hipoglicemiantes orais ou insulina (7). Existe um estudo sobre um futuro tratamento com células-tronco (*stem cells*), para que células produtoras de insulina sejam obtidas. Testes *in vitro* com células-

tronco diferenciadas demonstraram que a expressão exógena do PDX-1 claramente eleva a expressão do gene da insulina. Revelou-se que a insulina foi produzida nessas células em grande quantidade. Dessa forma, a expressão do PDX-1 pode tornar-se um acesso promissor à produção eficiente das células secretoras de insulina para um futuro uso terapêutico em pacientes diabéticos (39).

MODY 5

O MODY 5 consiste em uma mutação de um dos genes do fator nuclear hepatocitário, HNF-1 β , localizado no cromossomo 17q. Esse gene tornou-se forte candidato para uma das causas de MODY 5, porque forma heterodímeros com HNF-1 α , que é o fator hepatocitário relacionado ao MODY 3.

A idade média do diagnóstico é aos 20 anos (8). As mutações no gene HNF-1 β são causa incomum de MODY, associadas à doença renal cística familiar em crianças.

O gene HNF-1 β desempenha um papel fundamental no desenvolvimento do rim, assim como no desenvolvimento e/ou função da célula β das ilhotas pancreáticas (35). As manifestações clínicas das mutações nesse gene confirmam sua função, na medida em que ocorre disfunção da célula β e conseqüente hiperglicemia progressiva. Geralmente existe tolerância normal à glicose na primeira década, confirmando que há uma deterioração progressiva funcional das células β , sendo o DM uma característica secundária do MODY 5 (7).

Malformações urogenitais, prognatismo e estenose pilórica estão associadas a mutações HNF-1 β . No entanto, uma característica comum é a doença renal cística não-diabética. Isso levou à descrição de uma nova síndrome autossômica dominante: cistos renais e diabetes (RCAD) (8). Podem-se encontrar três tipos histológicos diferentes: oligomeganeftonia, caracterizada pela diminuição do número de glomérulos e hipertrofia dos glomérulos remanescentes e dos túbulos renais proximais; displasia cística, na qual há substituição do parênquima renal por cistos e túbulos primitivos; doença renal glomerulocística hipoplástica familiar (40). As manifestações renais são o resultado de um desenvolvimento anormal do néfron (8). A gravidade da doença renal pode ser bastante variável nas famílias, desde cistos isolados em adultos assintomáticos até anormalidades renais incompatíveis com a vida. Aproximadamente 50% dos indivíduos desenvolverão insuficiência renal terminal antes dos 45 anos de idade. Em muitos casos, as manifestações renais são primeiramente detectadas em crianças,

mesmo décadas antes de desenvolverem DM, com freqüência maior em um consultório de nefrologia pediátrica (8).

Em estudo recente realizado no Japão, foram identificados 13 pacientes com oito novas mutações HNF-1 β . As manifestações clínicas dessas novas mutações consistem em um defeito na secreção de insulina, que leva ao desenvolvimento de DM. Todos os 13 pacientes avaliados eram magros, dois apresentavam tendência à cetose e três progrediram com a necessidade de uso de insulina como terapia. O fenótipo mostrou-se bastante heterogêneo, sugerindo que a pleiotropia pode ser ampla e que a expressividade pode ser altamente variável para determinada mutação HNF-1 β . Entretanto, todos os pacientes exibiram anormalidades renais estruturais, como diminuição de tamanho renal (de 85 a 105 mm com perda cortical global) e um padrão cístico. Essas mutações também são responsáveis pelo envolvimento de múltiplos órgãos, sustentando o papel da expressão do HNF-1 β durante estágios iniciais da organogênese do trato urogenital, fígado, ductos biliares e pâncreas, como foi descrito em humanos e em ratos. Como a expressão do HNF-1 β continua na fase adulta, isso pode explicar a progressão dos defeitos funcionais dos rins e do pâncreas em pacientes com mutação nesse gene (41).

MODY 6

O MODY 6 é o resultado de mutações no gene NEURO D1 (fator 1 de diferenciação neurogênica), também conhecido como BETA2 (transativador 2 da célula β E-box).

Indivíduos heterozigóticos para essas mutações desenvolvem DM (4). Isso ocorre porque o gene NEURO D1 tem habilidade de ativar a transcrição do gene da insulina, além de ser necessário para o desenvolvimento das ilhotas pancreáticas (7).

A proteína NEURO D1 *helix-loop-helix* (HLH) funciona como uma reguladora chave no desenvolvimento pancreático endócrino. Em ratos homozigóticos, para uma ruptura no NEURO D1, a morfogênese das ilhotas pancreáticas mostra-se anormal, e o DM claramente desenvolve-se devido, em parte, a uma expressão inadequada do gene da insulina. O gene NEURO D1 regula a expressão do gene da insulina, ligando-se a um fator crítico E-box no promotor do gene da insulina.

Em um estudo recente, descreveram-se duas mutações no gene NEURO D1, associadas ao desenvolvimento de DM tipo 2 em heterozigóticos. A primeira, uma mutação do tipo *missense*, é capaz de abolir

a atividade ligante do NEURO D1 E-box. A segunda permite que um polipeptídeo truncado falte com o domínio de transativação carboxi-terminal, uma região associada aos co-ativadores CBP e p300 (16).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

OMODY é uma forma de diabetes melito monogênico, com padrão de herança autossômico dominante, sendo os indivíduos diagnosticados caracteristicamente antes dos 25 anos de idade. Esse tipo de diabetes está associado com um defeito na secreção de insulina pelas células β do pâncreas, mas existe heterogeneidade entre os seis subtipos de MODY já descritos. Em relação à patogênese, pode ser relacionado basicamente a alterações na glicoquinase ou em fatores de transcrição. A sua identificação geralmente é feita através de dados clínicos e, em centros capacitados, é possível confirmá-lo com testagem genética. O benefício da identificação do MODY traduz-se diretamente para os indivíduos acometidos e seus familiares, em termos do emprego de tratamento mais específico e possibilidade de aconselhamento genético. No entanto, futuramente a elaboração diagnóstica deverá transcender esse papel ao servir de modelo genético, possibilitando o entendimento da patogênese do DM tipo 2 e de suas graves complicações crônicas.

REFERÊNCIAS

- American Diabetes Association Position Statement. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2005;27(Suppl 1):5-10.
- Gross JL, Silveiro SP, Camargo JL, Reichelt AJ, Azevedo MJ. Diabetes melito: diagnóstico, classificação e avaliação do controle glicêmico. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002;46:16-26.
- World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Geneva: WHO; 1999.
- Fajans SS, Bell GI. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 2001;345:971-80.
- Doria A, Plengvidhya N. Recent advances in the genetics of maturity-onset diabetes of the young and other forms of autosomal dominant diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2000;7:203-10.
- Yamata K, Furuta H, Oda O, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor 4 alpha gene in maturity-onset diabetes of the Young (MODY 1). *Nature* 1996;384:458-60.
- SK Agarwal, Khatri S, Prakash N, Singh NP, Anuradha S, Prakash A. Maturity onset diabetes of young. *JACM* 2002;3:271-7.
- Oven K, Hattersley AT. Maturity-onset diabetes of the young: from clinical description to molecular genetic characterization. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001;15:309-23.
- Chèvre JC, Hani EH, Boutin P, et al. Mutation screening in 18 Caucasian families suggests the existence of other MODY genes. *Diabetologia* 1998;41:1017-23.
- Hattersley AT. Maturity onset diabetes of the young: clinical heterogeneity explained by genetic heterogeneity. *Diabet Med* 1998;15:15-24.
- Lindner TH, Cockburn BN, Bell GI. Molecular genetics of MODY in Germany. *Diabetologia* 1999;42:121-3.
- Lehto M, Wipemo C, Ivarsson AS, et al. High frequency of mutations in MODY and mitochondrial genes in Scandinavian patients with familial early-onset diabetes. *Diabetologia* 1999;42:1131-7.
- Moisés RS, Reis AF, Morel V. Prevalence of maturity-onset diabetes of the young mutations in Brazilian families with autosomal-dominant early-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:786-8.
- McKinney JL, Cao H, Robinson JF, et al. Spectrum of HNF1A and GCK mutations in Canadian families with maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Clin Invest Med* 2004;27:135-41.
- Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ, Gribble FM, Clark PM, Hattersley AT. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet* 2003;362:1275-81.
- Malecki MT, Jhala US, Antonellis A, et al. Mutations in NEURO D1 are associated with the development of type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet* 1999;23:323-8.
- Oliveira CSV, Furuzawa GK, Reis AF. Diabetes mellitus do tipo MODY. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002;46:136-92.
- Frayling T, Bulman M, Ellard S, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1a gene are a common cause of maturity-onset diabetes of the young in the UK. *Diabetes* 1997;46:720-5.
- Pruhova S, Ek J, Lebl J, et al. Genetic epidemiology of MODY in the Czech republic: new mutations in the MODY genes HNF-4a, GCK and HNF-1a. *Diabetologia* 2002;46:291-5.
- Costa A, Bésocos M, Velho G, et al. Genetic and clinical characterization of maturity-onset

- diabetes of the young in Spanish families. *Eur J Endocrinol* 2000;142:380-6.
21. Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 α gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). *Nature* 1996;384:455-7.
 22. Hara M, Wang X, Paz VP, et al. No diabetes-associated mutations in the coding region of the hepatocyte nuclear factor-4 α gene (HNF4G) in Japanese patients with MODY. *Diabetologia* 2000;43:1064-9.
 23. Froguel P, Velho G. Molecular genetics of maturity-onset diabetes of the young. *Trends Endocrinol Metab* 1999;10:142-6.
 24. Matschinsky FM. A lesson in metabolic regulation inspired by the glucokinase glucose sensor paradigm. *Diabetes* 1996;45:223-41.
 25. Matschinsky FM, Glaser B, Magnuson MA. Pancreatic β -cell glucokinase: closing the gap between theoretical concepts and experimental realities. *Diabetes* 1998;47:307-15.
 26. Njolstad PR, Sovik O, Cuesta-Munoz A, et al. Neonatal diabetes melitus due to complete glucokinase deficiency. *N Engl J Med* 2001;344:1588-92.
 27. Hattersley AT, Turner RC, Permutt MA, et al. Linkage of type 2 diabetes to the glucokinase gene. *Lancet* 1992;339:1307-10.
 28. Pearson ER, Velho G, Clark P, et al. β -cell genes and diabetes: quantitative and qualitative differences in the pathophysiology of hepatic nuclear factor-1 α and glucokinase mutations. *Diabetes* 2001;50:101-7.
 29. Ellard S, Beards F, Allen LI, et al. A high prevalence of glucokinase mutations in gestational diabetic subjects selected by clinical criteria. *Diabetologia* 2000;43:250-3.
 30. Velho G, Blanche H, Vaxillare M, Boccio V, Chapentier G, Froguel P. Diabetes complications in NIDDM kindreds linked to the MODY3 locus on chromosome 12q. *Diabetes Care* 1996;19:915-9.
 31. Velho G, Blanche H, Vaxillare M, et al. Identification of 14 new glucokinase mutations and description of the clinical profile of 42 MODY-2 families. *Diabetologia* 1997;40:217-24.
 32. Page RC, Hattersley AT, Levy JC, et al. Clinical characteristics of subjects with a missense mutation in glucokinase. *Diabet Med* 1995;12:209-17.
 33. Klupa T, Warram JH, Antonellis A, et al. Determinants of the development of diabetes (Maturity-Onset Diabetes of the Young-3) in carriers of HNF-1 α mutations. *Diabetes Care* 2002;25:2292-301.
 34. Isomaa B, Henricsson M, Lehto M, et al. Chronic diabetic complications in patients with MODY3 diabetes. *Diabetologia* 1998;41:467-73.
 35. Permutt MA, Hattersley AT. Searching for type 2 diabetes genes in the post-genome era. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11(9):383-93.
 36. Stanojevic V, Habener JF, Thomas MK. Pancreas duodenum homeobox-1 transcriptional activation requires interactions with p300. *Endocrinology* 2004;145:2918-28.
 37. Nakajima-Nagata N, Sugai M, Sakurai T, Miyazaki J, Tabata Y, Shimizu A. Pdx-1 enables insulin secretion by regulating synaptotagmin 1 gene expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;318:631-5.
 38. Ahlgren U, Jonsson J, Jonsson L, et al. Beta-cell-specific inactivation of the mouse ipf1/pdx1 gene results in loss of the β -cell phenotype and maturity onset diabetes. *Genes Dev* 1998;12:1763-8.
 39. Miyazaki S, Yamato E, Miyazaki J. Regulated expression of pdx-1 promoters in vitro differentiation of insulin producing cells from embryonic stem cells. *Diabetes* 2004;53:1030-7.
 40. Rifle GU. Mutations in the human genes encoding the transcription factor of the Hepatocyte Nuclear Factor (HNF) 1 and HNF4 families: functional and pathological consequences. *J Mol Endocrinol* 2001;27:11-29.
 41. Bellanné-Chantelot C, Chauveau D, Gautier JF, et al. Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1 β mutations. *Ann Intern Med* 2004;140:510-7.

SÍNDROME DE CUSHING

CUSHING SYNDROME

Nicole Campagnolo¹, Patrícia Borchardt Bolson¹, Brenda Oliveira da Silva²,
Tiago Schuch², Jorge Luiz Gross³

Paciente masculino de 38 anos notou aumento do peso (principalmente com acúmulo de gordura abdominal) e fraqueza muscular, de início há cerca de 2 anos. Nesse período, observou também aumento de volume da face, acne no dorso, perda de pêlos nas pernas e queda de cabelos, além do aparecimento de estrias violáceas no abdômen. Há 1 ano foi diagnosticada hipertensão arterial sistêmica e diabetes melito. As imagens evidenciam a presença de fácies cushingóide (figura 1), obesidade centrípeta, giba e estrias purpúreas no abdômen (figuras 2 e 3). A figura 4 traz uma fotografia do paciente aos 30 anos de idade.

A avaliação laboratorial revelou: cortisolúria 24 horas, 1658 e 6874 µg/24h (valor de referência: 36-137); hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), 204 pg/

ml (até 46); cortisol à meia-noite, 35 µg/dl (até 5); hormônio estimulante da tireóide (TSH), 0,298 µUI/ml (VR: 0,27-4,2); sulfato de deidroepiandrosterona (SDHEA), 67 µg/dl (VR: 88,9-427,0); potássio sérico, 3,4 mEq/l. Raio X de coluna lombar revelou osteopenia difusa, deformidade de corpos vertebrais (vértebras bicôncavas) em decorrência de fraturas. Foi diagnosticada a presença de síndrome de Cushing, sem definição etiológica. Ressonância nuclear magnética de sela túrcica evidenciou pequeno nódulo hipointenso localizado na hipófise à esquerda, de cerca de 0,4 cm, identificado após gadolínio, sugestivo de microadenoma hipofisário. Foi então realizado o teste 1-deamino-8-D-arginina vasopressina (DDAVP), que não confirmou tumor de hipófise.



Figura 1

¹ Acadêmico, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

² Médico residente, Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS.

³ Professor, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, RS. Chefe do Serviço de Endocrinologia, HCPA, Porto Alegre, RS.

Correspondência: Rua Jerônimo de Ornellas, 527/41. Fones: (51) 9231.2848 ou 3219.7246. E-mail: nicole.campagnolo@terra.com.br ou niccampagnolo@hotmail.com.

SÍNDROME DE CUSHING



Figura 2



Figura 3



Figura 4

ANEURISMA DE ARTÉRIA MESENTÉRICA SUPERIOR

SUPERIOR MESENTERIC ARTERY ANEURYSM

Nicole Campagnolo¹, Ricardo Bocchese Paganella², Carolina Mancuso Stapenhorst², Adamastor Humberto Pereira³

INTRODUÇÃO

Aneurismas são definidos como um aumento localizado de uma artéria maior que uma vez e meia seu diâmetro esperado naquela região. Os aneurismas podem ocorrer em qualquer local da árvore arterial, mas são mais comumente encontrados na seguinte ordem decrescente de frequência: aorta, ilíacas, poplíteas e femorais (1). As demais artérias, como as carótidas, renais, viscerais e as das extremidades superiores, raramente são acometidas (1). Os aneurismas de artérias viscerais são encontrados em somente 0,2% da população em geral. Entre eles, os aneurismas de artéria esplênica são os mais frequentes, e os aneurismas de artéria mesentérica superior (AMS) (figura 1) são muito incomuns, perfazendo apenas 5,5 a 8% dos aneurismas viscerais (2) e menos de 0,5% de todos os aneurismas intra-abdominais (3).



Figura 1. Aneurisma de artéria mesentérica superior, visto no perfil em angiotomografia.

RELATO DO CASO

Trata-se de uma paciente de 50 anos, feminina, branca, casada, natural e procedente de Bento Gonçalves, RS. Na história progressiva, os únicos dados relevantes eram de presença de cistos hepáticos, os quais eram acompanhados por gastroenterologista, além de apendicectomia aos 8 anos. Realizou ecografia abdominal, que demonstrou achado ocasional de aneurisma de artéria mesentérica superior. Esse diagnóstico foi confirmado em angiotomografia (figura 2). No momento do diagnóstico, a paciente encontrava-se assintomática, sem perda de peso, dor abdominal ou história de sangramento digestivo. Sem história de tabagismo, etilismo, diabetes melito, hipertensão arterial ou dislipidemia. Ao exame físico, pressão arterial de 130/80 mmHg, ausculta cardíaca e pulmonar sem al-

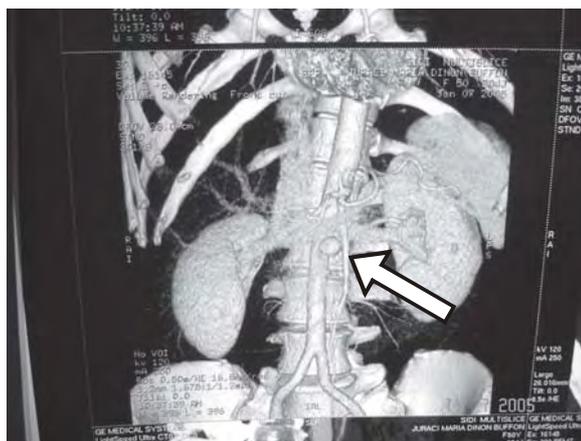


Figura 2. Confirmação de diagnóstico através de angiotomografia.

¹ Acadêmica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

² Médico(a) residente, Serviço de Cirurgia Vascular, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS.

³ Professor, Serviço de Cirurgia Vascular, Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, RS. Chefe do Serviço de Cirurgia Vascular, HCPA, Porto Alegre, RS.

Correspondência: Rua Jerônimo de Omellas, 527/41. Fones: (51) 9231.2848 ou 3219.7246. E-mail: nicole.campagnolo@terra.com.br ou nicampagnolo@hotmail.com.

terações, pulsos periféricos 4+/4+, simétricos. Em vista dos achados angiotomográficos, foi estabelecido o plano de correção cirúrgica do aneurisma. No intra-operatório, foi dissecada a artéria mesentérica superior junto ao seu óstio, sem identificação de aneurisma, prosseguindo-se com dissecação da artéria ao longo de seu trajeto, onde se identificou um aneurisma sacular (figura 3) no segmento médio-distal, com aproximadamente 3 cm de diâmetro. Foi realizado pinçamento proximal e distal da artéria para controle de sangramento, sendo decidido por realização de aneurismectomia com rafia do colo do aneurisma. Foram realizados exames bacteriológico, bacterioscópico, pesquisa de BAAR e pesquisa direta de fungos, todos com resultados negativos. Laudo do exame anátomo-patológico: fragmento saculiforme, pardacento e elástico, medindo 2,3 x 1,5 x 0,8 cm; face interna lisa com áreas amarelo-douradas; diagnóstico de aterosclerose com placas calcificadas em parede da artéria. A paciente evoluiu sem complicações após a cirurgia, recebendo alta no quinto dia pós-operatório, em boas condições clínicas e cirúrgicas.



Figura 3. Aneurisma sacular com aproximadamente 3 cm de diâmetro.

DISCUSSÃO

O caso refere-se a um aneurisma de artéria mesentérica superior, cujo diagnóstico foi realizado através de um achado ocasional em exame de rotina. Trata-se de um caso raro, como mostra a literatura, sem nenhum achado típico no exame clínico tal como ocorre usualmente nesses casos. Sabe-se atualmente que, entre as artérias esplâncnicas, a mais acometida por aneurismas é a esplênica, seguida pela hepática e, em terceiro lugar, a AMS (4). A etiologia mais comum é de origem infecciosa (micótica) (5), incidindo preferencialmen-

te sobre pacientes com idade inferior a 50 anos. Estudos de casos mais recentes têm mostrado que aterosclerose e degeneração dos vasos têm predominado em relação à etiologia (6,7). O presente caso não evidenciou alterações infecciosas. Não há diferença de incidência quanto ao sexo. As manifestações clínicas são inespecíficas e pouco frequentes, como demonstrado em nosso relato, uma vez que a paciente não apresentou sintomas em vigência dessa patologia. Desconforto na região epigástrica pode ser o sintoma inicial, podendo evoluir para dor intensa, quando há progressão rápida do aneurisma, principalmente nos de origem inflamatória. Os sintomas gerais e específicos dos processos infecciosos podem acompanhar o quadro clínico. Somente nos raros pacientes com aneurismas de grande volume podem ser palpadas massas pulsáteis (8). As complicações mais temidas são a ruptura e a trombose do aneurisma (3). O diagnóstico pode ser feito incidentalmente através de exames subsidiários (9), sendo atualmente muito utilizadas a ultra-sonografia, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética (5). A radiografia simples de abdome pode mostrar calcificação da parede do aneurisma, mas a tomografia é o método mais eficiente e com maior especificidade para o diagnóstico desses aneurismas. Todos os aneurismas de AMS devem ser cirurgicamente corrigidos (3). O procedimento cirúrgico indicado é a exclusão do aneurisma, com ligadura da artéria proximal e distal, ou aneurismectomia, com restabelecimento do fluxo sanguíneo, utilizando preferencialmente enxerto autógeno (em razão da alta incidência de aneurismas micóticos) (8).

REFERÊNCIAS

1. Zarins CK, Hill BB, Wolf YG. Aneurysmal vascular disease. In: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, editors. Sabiston textbook of surgery – the biological basis of modern surgical practice. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004. p.1965-88.
2. Ballard JL, Reiss J, Abou-Zamzam M, Teruya TH, Bianchi C. Two-graft repair of very proximal superior mesenteric artery aneurysms: a technical note. *Ann Vasc Surg* 2005;19(4):465-9.
3. Moreira RC, Miyamoto M. Aneurisma gigante da artéria mesentérica superior associado a aneurisma da aorta infra-renal. *J Vasc Br* 2003;2(3):229-31.
4. Dorigo W, Pulli R, Innocenti AA, et al. Isolated inflammatory aneurysm of superior mesenteric artery: unexpected pathologic diagnosis. *J Vasc Surg* 2004;39(4):903-5.

5. Chiesa R, Astore D, Guzzo G, et al. Visceral artery aneurysms. *Ann Vasc Surg* 2005;19(1):42-8.
6. Stone WM, Abbas M, Cherry KJ, Fowl RJ, Gloviczki P. Superior mesenteric artery aneurysms: is presence an indication for intervention? *J Vasc Surg* 2002;36(2):234-7.
7. Lee AW. Superior mesenteric artery aneurysm reconstruction. *J Vasc Surg* 2003;37:1131
8. Izukawa NM. Aneurismas de artérias viscerais. In: Peuch-Leão P, Kauffman P, editores. *Aneurismas arteriais*. São Paulo: Eletrônica; 1998. p.223-33.
9. Miranda F. Aneurismas viscerais e periféricos. In: Pitta GB, Castro AA, Burihan E. *Angiologia e cirurgia vascular: guia ilustrado*. Disponível em: <http://www.lava.med.br>. Acessado em 2003.

MULHER DE 56 ANOS INTERNA POR DOR TORÁCICA E SOFRE PARADA CARDÍACA

CARDIAC ARREST IN 56-YEAR OLD WOMAN ADMITTED TO HOSPITAL DUE TO THORACIC PAIN

Gilberto Friedman¹, Letícia P. Luz², Marcelle Reesink Cerski³, Tania Weber Furlanetto⁴

Unitermos: Dor torácica, hematemese, parada cardíaca, refluxo gastroesofágico, esofagite.

RELATO DO CASO

Dra. Letícia P. Luz

Residente do Serviço de Medicina Interna, HCPA

Mulher branca de 56 anos veio ao Serviço de Emergência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) por dor retroesternal em queimação, dolente, irradiada para pescoço e mandíbula, contínua, associada a sudorese e dois episódios de hematemese em pequena quantidade. A dor piorava com a respiração e o decúbito dorsal. Tinha história de tabagismo (20 cigarros/dia) e de doença do refluxo gastroesofágico com esofagite, hérnia hiatal e sangramento digestivo há 14 anos. Apresentava também diagnóstico de gastrite erosiva há 9 anos e episódios de dor retroesternal não relacionada a esforço. Nessa época, a pressão arterial estava no limite inferior do normal, e foi identificada dislipidemia. O teste ergométrico foi normal.

Foi realizado eletrocardiograma (ECG) na vigência da dor, que foi considerado normal (figura 1). Um exame radiológico de tórax mostrou atelectasias laminares em ambas as bases. Os exames radiológicos e bioquímicos são apresentados na tabela 1. A paciente recebeu ranitidina e hidróxido de alumínio, com melhora parcial da dor.

A paciente foi liberada para casa com a orientação de retornar se houvesse piora da dor. Voltou à emergência na manhã do dia seguinte, porque persistia com dor e apresentou hematemese em pequena quantidade.

O exame clínico mostrou paciente em bom estado geral, obesa, hidratada, alerta, orientada, corada; pressão arterial (PA), 120/80 mmHg; frequência cardíaca (FC), 56 bpm; frequência respiratória (FR), 22 mpm; saturação de O₂, 96%; e temperatura axilar, 37,7° C. O exame do tórax, abdômen e extremidades foi normal.

Foi realizado novo ECG na vigência da dor, que também foi considerado normal, além de outros exames, conforme tabela 1.

O consultor da gastroenterologia planejou endoscopia digestiva alta após descartar-se a possibilidade de doença isquêmica do miocárdio.

A paciente apresentou novo episódio de piora da dor retroesternal no início da tarde, sendo solicitada cintilografia miocárdica em repouso na vigência de dor. A paciente foi encaminhada ao Serviço de Medicina Nuclear e, enquanto era transportada, apresentou parada cardiorrespiratória em dissociação eletromecânica, sendo submetida a manobras de reanimação por cerca de 30 minutos sem resposta.

¹ Professor, Serviços de Emergência e Medicina Intensiva, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

² Residente de terceiro ano, Serviço de Medicina interna, HCPA, Porto Alegre, RS.

³ Professora, Serviço de Patologia, HCPA-UFRGS, Porto Alegre, RS.

⁴ Professora, Serviço de Medicina Interna, HCPA-UFRGS, Porto Alegre, RS.

Correspondência: Tania W. Furlanetto, MD, PhD, Serviço de Medicina Interna, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcellos, 2350/700, 90035-003, Porto Alegre, RS. Fone: (51) 3216-8152. E-mail: furlanet@cpovo.net.

DISCUSSÃO DO CASO

Prof. Gilberto Friedman
Serviços de Emergência e Terapia Intensiva,
HCPA-UFRGS

No presente caso, o diagnóstico diferencial é entre síndrome coronariana aguda (SCA) e doença do refluxo gastroesofágico. O diagnóstico de refluxo

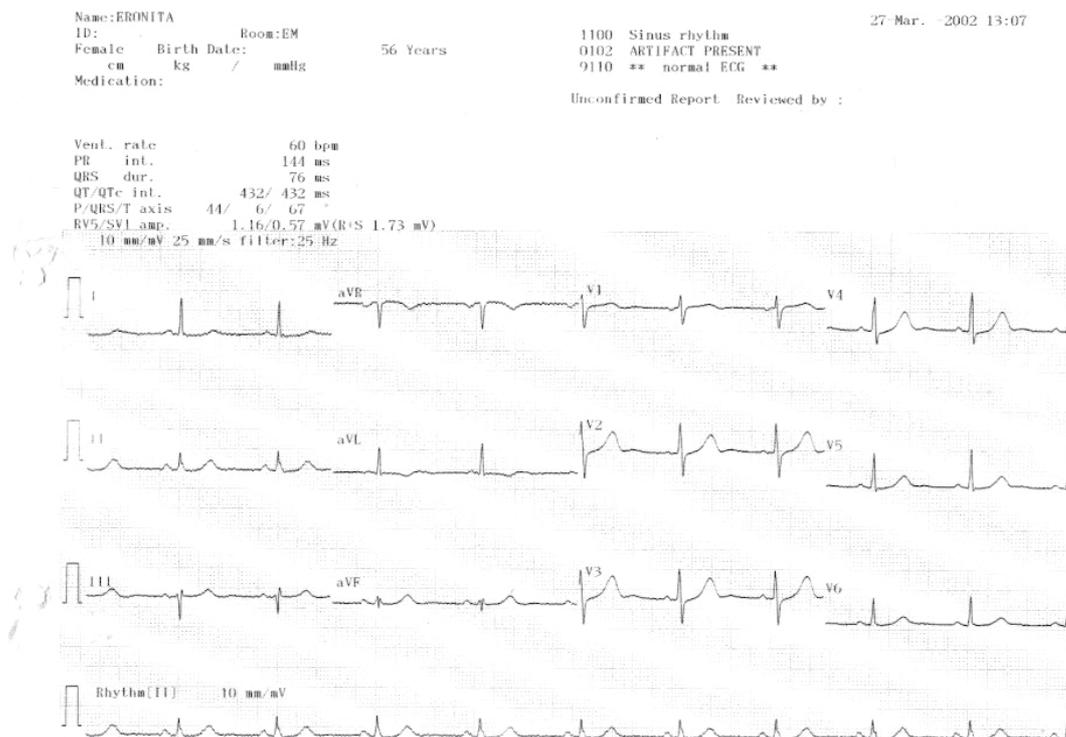
gastroesofágico é claro, pois as endoscopias realizadas anteriormente à internação mostraram hérnia hiatal deslizante, esofagite com erosões e gastrite erosiva. Há também o relato de episódios de hematêmese, sem repercussões, há vários anos. Entretanto, a paciente tinha fatores de risco para SCA: tabagismo (20 cigarros por dia há mais de 30 anos), dislipidemia (há 20 anos, o colesterol total era 239 mg/dL, e o HDL-colesterol era 33 mg/dL) e obesidade. O tabagismo aumenta de três a quatro vezes o risco de SCA, e esse risco pode ser ainda mais elevado de acordo com a quantidade de cigarros consumidos (1). A obesidade, assim como uma alta relação colesterol total/HDL-colesterol, aumentam o risco para doença coronariana de modo independente (2). Por fim, a combinação de fatores de risco aumenta ainda mais o risco de cardiopatia isquêmica (3).

Quais os dados favorecendo dor por isquemia miocárdica? A dor em aperto ou queimação, a localização subesternal ou centro do tórax anterior e a irradiação para ambos os braços, pescoço, mandíbula, dentes e antebraço são típicas de insuficiência coronariana. É freqüente também, na angina estável ou infarto agudo do miocárdio (IAM), uma dor visceral, subesternal, geralmente irradiada, freqüentemente noturna. No caso do refluxo esofágico, a dor também é visceral, mas, em geral, relaciona-se ao decúbito, raramente irradia e eventualmente pode ser refletida para o dorso. A dor que a paciente apresentava era típica de isquemia miocárdica,

Tabela 1. Exames hematológicos e bioquímicos

	1º	2º
Hematócrito (%)	39	34,7
Hemoglobina (g/dL)	12,6	11,3
Leucócitos (n/mL)	11.400	
Segmentados (%)	72	
Eosinófilos (%)	1,2	
Monócitos (%)	7,6	
Linfócitos (%)	18,2	
Plaquetas (n/mL)	273.000	
Uréia (mg/dL)	35	
Creatinina (mg/dL)	0,7	
Creatinoquinase (U/L)	1.953	1.577
Creatinoquinase específica do miocárdio (U/L)	239	102
Desidrogenase láctica (U/L)	1.064	
Amilase (U/L)	56	

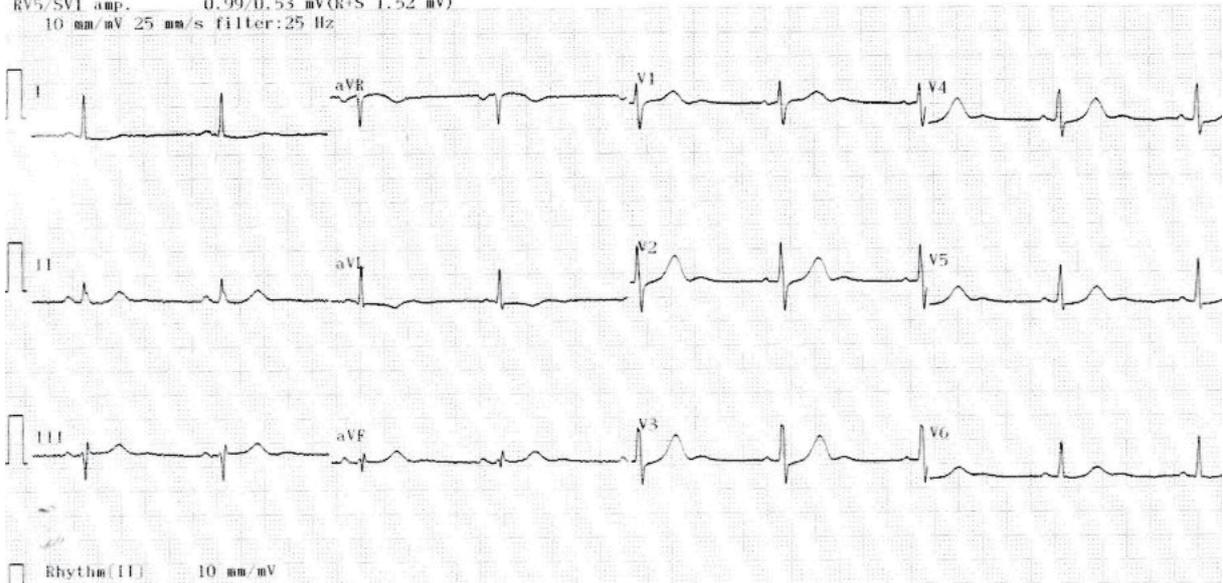
1



DOR TORÁCICA E PARADA CARDÍACA

PR int. 134 ms
QRS dur. 82 ms
QT/QTc int. 446/ 423 ms
P/QRS/T axis 41/ 8/ 85 °
RV5/SV1 amp. 0.99/0.53 mV(R+S 1.52 mV)
10 mm/mV 25 mm/s filter:25 Hz

2



Female Birth Date: 56 Years
cm kg / mmHg
Medication:

0102 ARTIFACT PRESENT
9110 ** normal ECG **

3

Unconfirmed Report Reviewed by :

Vent. rate 68 bpm
PR int. 146 ms
QRS dur. 74 ms
QT/QTc int. 398/ 416 ms
P/QRS/T axis 56/ -7/ 73 °
RV5/SV1 amp. 0.84/0.65 mV(R+S 1.49 mV)
10 mm/mV 25 mm/s filter:25 Hz

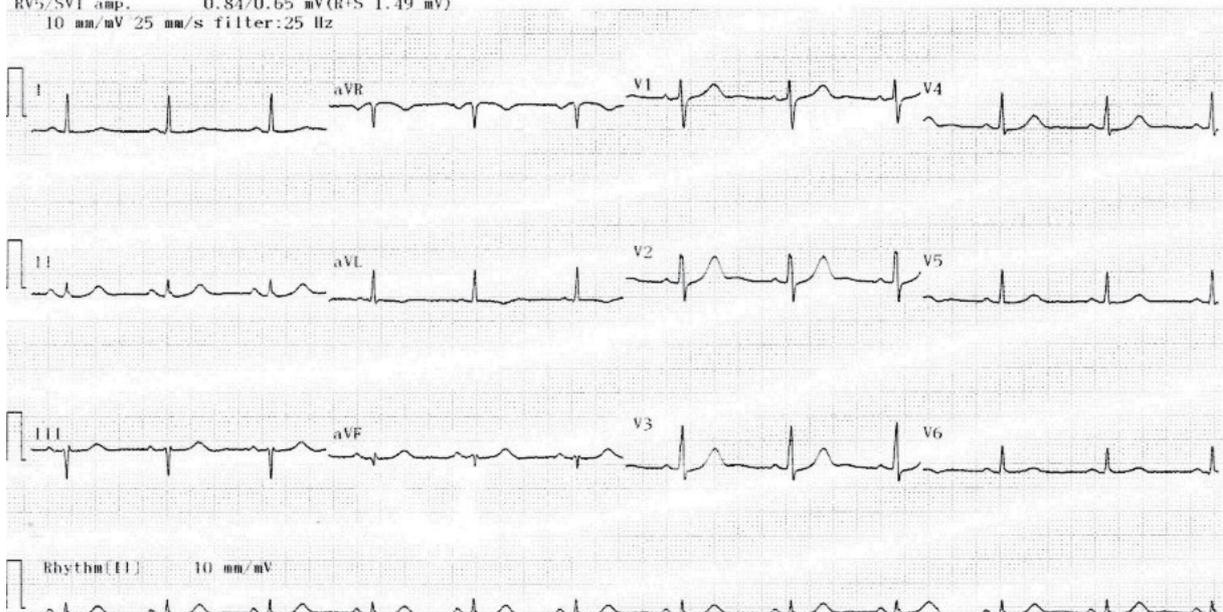


Figura 1. Resultados de três ECG realizados: o primeiro dia 27/03/02, às 13h07min; o segundo dia 27/03/02, às 17h30min; e o terceiro dia 28/03/02, às 11h21min.

exceto pelo fato de se acentuar com a respiração. Esse dado, porém, não afasta, por si só, dor de origem isquêmica.

Dois ECG realizados na vigência da dor não mostraram evidências de isquemia coronariana. No entanto, sabemos que o IAM pode ocorrer sem alteração do ECG.

Exames colhidos 10 e 24 horas após o início dos sintomas mostraram creatinoquinase (CK) e creatinoquinase específica do miocárdio (CK-MB) muito elevadas. Esses dados são compatíveis com o diagnóstico de IAM, pois, em geral, o pico da CK-MB ocorre em torno de 10 a 24 horas após o IAM (4). No entanto, outros problemas também podem ocasionar aumento da CK-MB. Essa molécula é encontrada em grandes quantidades no miocárdio e em pequenas quantidades em outros tecidos, como intestino delgado, língua, diafragma, útero, próstata e músculo esquelético. Como a paciente não havia sofrido nenhum insulto a músculo esquelético ou passado por cirurgia, não se poderia explicar o aumento de CK-MB por agressão a outros tecidos que não o miocárdio. Pacientes avaliados em serviço de emergência com aumento de CK-MB têm uma chance de 50% de apresentar IAM, e a especificidade desse achado é de 95%. Se repetirmos a dosagem de CK-MB e esta se confirmar elevada, a sensibilidade e a especificidade para o diagnóstico de IAM serão, respectivamente, de 90 e 95% (5). Muitas vezes, porém, a CK-MB pode não estar elevada quando o exame é realizado antes de 6 horas do início da dor.

Em resumo, uma paciente com dor torácica sugestiva de cardiopatia isquêmica e com elevação prolongada, contínua e importante de enzimas cardíacas tem alto risco de IAM ou angina instável, conforme a Associação Americana de Cardiologia.

O aparecimento de hematêmese com anemia aguda associada durante a internação na emergência do hospital torna o caso clínico mais complexo. No entanto, para explicar a evolução clínica da paciente, deveríamos pensar em uma complicação do refluxo gastroesofágico, como aspiração pulmonar, que é comum, mas geralmente ocorre em pequenas quantidades. Aspirações maciças de conteúdo gástrico para os pulmões são muito raras e se apresentam com queixas de tosse e bronco-espasmo.

Outras doenças que poderiam entrar num diagnóstico diferencial de dor torácica prolongada são listadas a seguir.

Úlcera péptica. A dor em geral é em queimação e alivia com alimentos e antiácidos. Localiza-se geralmente no epigástrio, mas pode ser subesternal. É pouco provável nesse caso, pois a dor irradiava para o andar superior do tórax, mandíbula ou pescoço, o que é atípico na dor por úlcera.

Doenças pulmonares. Doenças desse tipo, como embolia pulmonar, podem causar dor torácica, mas em

geral há dispnéia associada, que a paciente não apresentou.

Pericardite. Causa dor com irradiação muitas vezes semelhante à da doença coronariana, inclusive com irradiação para pescoço e mandíbula, mas geralmente ela é mais localizada, mais aguda e modifica com a posição do tórax. O paciente, muitas vezes, procura alívio inclinando-se anteriormente, e, na ausculta do tórax, pode haver um atrito pericárdico.

Dissecação da aorta. A dor é, em geral, lancinante e migratória. À medida que a dissecação progride, a dor também vai mudando de localização e, muitas vezes, localiza-se caracteristicamente na região dorsal. Os pulsos podem ser reduzidos ou assimétricos. Pode haver anemia pelo fluxo turbilhonado. Geralmente, os pacientes com dissecação aórtica são hipertensos ou estão hipertensos. Pode haver hipotensão em casos muito graves com tamponamento cardíaco ou pseudo-hipotensão por comprometimento da artéria subclávia. Em 90% dos casos, há alargamento do mediastino no exame radiológico. A paciente não apresentava nenhum desses achados.

Qual foi, então, a causa da morte? A hipótese mais provável é IAM com parada cardíaca.

EXAME ANATOMOPATOLÓGICO

Prof. Marcelle R. Cerski
Serviço de Patologia, HCPA-UFRGS

Necropsia realizada em paciente do sexo feminino com idade de 56 anos, obesa e que apresentava, à ectoscopia, uma cicatriz cirúrgica abdominal correspondente a salpingectomia unilateral realizada no passado por gravidez ectópica. À abertura das cavidades, encontramos 100 mL de líquido ascítico amarelo-citrino e 800 mL de líquido serossanguinolento em cavidade pleural à direita. Na abertura do saco pericárdico, observamos a presença de coágulos sangüíneos, além de hemopericárdio de aproximadamente 200 mL. O coração pesou 430 g (normal até 340 g) e apresentava hipertrofia biventricular (figura 2). Havia, no terço inferior da parede posterior do ventrículo esquerdo, extensa área de infarto transmural, que mediu 2,8 cm no seu maior diâmetro e rompeu a parede do ventrículo esquerdo (figura 3). O exame microscópico mostrou aterosclerose coronariana (figura 4) e presença de hemorragia pericárdica, extensa área de necrose de coagulação e denso infiltrado de células inflamatórias polimorfonucleares (figura 5), sugerindo que o infarto tenha ocorrido de 24 a 36 horas antes do óbito da paciente. O momento da ruptura, pelo fato de não haver ainda pericardite localizada, parece ter sido horas após o infarto. No trato gastrointestinal, observamos esofagite crônica leve e gastrite crônica erosiva

antral. Assim, caracterizamos a doença básica como **infarto agudo do miocárdio** e a *causa mortis* como **tamponamento cardíaco**.

Diagnóstico clínico: infarto agudo do miocárdio

Diagnóstico anatomopatológico: infarto agudo do miocárdio com tamponamento cardíaco

REFERÊNCIAS

1. Kannel WB, D'Agostino RB, Belanger AJ. Fibrinogen, cigarette smoking, and risk of cardiovascular disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113:1006-10.
2. Kannel WB. Metabolic risk factors for coronary heart disease in women: perspective from the Framingham Study. *Am Heart J* 1987;114:413-9.
3. Criqui MH, Barrett-Connor E, Holdbrook MJ, Austin M, Turner JD. Clustering of cardiovascular disease risk factors. *Prev Med* 1980;9:525-33.
4. Adams JE 3rd, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s? *Circulation* 1993;88:750-63.
5. Gibler WB, Lewis LM, Erb RE, Makens PK, Kaplan BC, Vaughn RH, et al. Early detection of acute myocardial infarction in patients presenting with chest pain and nondiagnostic ECGs: serial CK-MB sampling in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1990;19:1359-66.



Figura 2. Coração aumentado de volume com hipertrofia biventricular.



Figura 3. Ruptura da parede posterior do ventrículo esquerdo com reação fibrinóide focal.



Figura 4. Artéria coronária (HE 10x) com acentuada coronariosclerose.

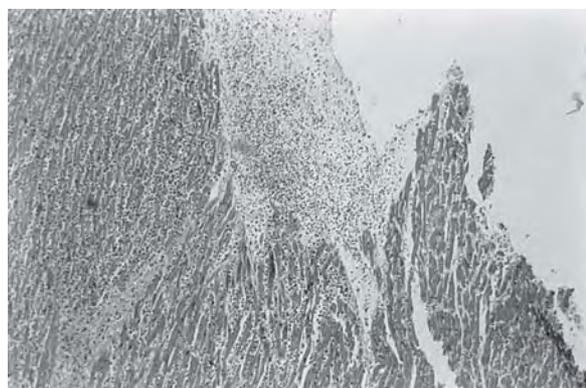


Figura 5. Parede posterior do ventrículo esquerdo (HE 40x) com denso infiltrado de células inflamatórias polimorfonucleares.

RESSUSCITAÇÃO CARDIORRESPIRATÓRIA

CARDIORESPIRATORY RESUSCITATION

Silvia Regina Rios Vieira¹, Janete Salles Brauner²

RESUMO

A ressuscitação cardiorrespiratória inclui todos os procedimentos que devem ser adotados para manejar uma situação de parada cardiorrespiratória, incluindo o suporte básico e avançado de vida. O suporte básico de vida inclui o ABCD primário (A - avaliar consciência, ativar sistema de emergência e avaliar respiração; B - realizar duas ventilações lentas; C - avaliar circulação e iniciar compressões torácicas; D - desfibrilação). O suporte avançado de vida inclui o ABCD secundário, que consta de: A - colocar dispositivo de via aérea; B - ventilar com pressão positiva e oxigenar adequadamente; C - garantir circulação: acesso venoso, drogas vasopressoras, considerar antiarrítmicos, tampões, marca-passo; D - diagnóstico do tipo de parada cardiorrespiratória e diagnóstico diferencial, procurando e tratando causas reversíveis de parada cardiorrespiratória. O acesso rápido ao sistema médico de emergências, a ressuscitação cardiorrespiratória e a desfibrilação rápidas (que integram o suporte básico de vida) e o suporte avançado de vida formam a “cadeia de sobrevivência”, cujos quatro elos ilustram a interdependência entre os elementos de uma resposta de emergência para conseguir uma sobrevivência ótima das vítimas de parada cardíaca intra e extra-hospitalar.

Unitermos: Parada cardiorrespiratória, ressuscitação cardiorrespiratória, suporte básico de vida, suporte avançado de vida.

ABSTRACT

Cardiorespiratory resuscitation includes basic and advanced life support used to assist cardiorespiratory arrest. Basic life support includes primary ABCD: A - assess responsiveness, activate emergency medical system, airway and breathing evaluation; B - perform two slow breaths; C - assess signals of circulation and provide chest compressions; D - defibrillation. Advanced life support includes secondary ABCD: A - place airway device; B - confirm effective ventilation and oxygenation; C - establish intravenous access, administer vasopressor drugs, consider antiarrhythmics, buffers and pacemaker; D - establish cardiorespiratory arrest rhythm and differential diagnosis (search for and treat reversible causes). Fast emergency medical system, cardiorespiratory resuscitation and defibrillation (basic life support) and advanced life support are the four links from the “chain of survival”. A good emergency response to achieve an optimal survival in-hospital and out-of-hospital cardiac arrest depends on a good relation between these four elements.

Key words: Cardiorespiratory resuscitation, cardiac arrest, basic life support, advanced life support.

Palestra apresentada no Grand-Round do Hospital de Clínicas de Porto Alegre em 16 de abril de 2003. Coordenação: Prof. Tânia Weber Furlanetto e Dr. Marcelo Basso Gazzana.

¹ Doutorado em Cardiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS. Pós-Doutorado em Medicina Intensiva, Universidade Paris VI, França. Professora Adjunta, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, RS. Preceptora, Centro de Terapia Intensiva, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS.

² Doutorado em Cardiologia, UFRGS, Porto Alegre, RS. Médica, Centro de Terapia Intensiva, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS. Preceptora, Serviço de Medicina Interna, Hospital Nossa Senhora Conceição, Porto Alegre, RS. Correspondência: Dra. Janete Sales Brauner, Centro de Terapia Intensiva, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, 90035-903, Porto Alegre, RS. Fone/Fax: (51) 3316-8614.

INTRODUÇÃO

A ressuscitação cardiorrespiratória (RCR) inclui todos os procedimentos que devem ser adotados para manejar uma situação de parada cardiorrespiratória (PCR). Define-se PCR como a interrupção súbita da respiração e da atividade mecânica ventricular eficaz.

MODALIDADES DE PCR

1) Assistolia. É a cessação de qualquer atividade elétrica ou mecânica dos ventrículos. No eletrocardiograma (ECG), caracteriza-se pela ausência de qualquer atividade elétrica ventricular observada em, pelo menos, duas derivações.

2) Fibrilação ventricular (FV). É a contração incoordenada do miocárdio, em consequência da atividade caótica de diferentes grupos de fibras miocárdicas, resultando na ineficiência total do coração em manter um débito sanguíneo adequado. No ECG, ocorre a ausência de complexos ventriculares individualizados, os quais são substituídos por ondas irregulares em ziguezague, com amplitude e duração variáveis.

3) Taquicardia ventricular sem pulso (TV). TV é a sucessão rápida de batimentos ectópicos ventriculares, que podem levar à acentuada deterioração hemodinâmica, chegando mesmo à ausência de pulso arterial palpável, quando então é considerada uma modalidade de parada cardíaca, devendo ser tratada com o mesmo vigor da FV. O ECG caracteriza-se pela repetição de complexos QRS alargados e não precedidos de ondas P e, se essas estiverem presentes, não guardam relação com os complexos ventriculares. Podem ocorrer capturas isoladas de alguns complexos QRS. Em geral, os ciclos ventriculares têm sucessão a intervalos irregulares.

4) Atividade elétrica sem pulso (AESP). É caracterizada pela ausência de pulso, detectável na presença de algum tipo de atividade elétrica com exclusão de FV/TV. A AESP incorpora desde ritmos próximos do normal até ritmos bastante alterados, como dissociação eletromecânica (DEM), pseudodissociação eletromecânica, ritmo idioventricular, ritmo de escape ventricular, ritmo idioventricular pós-desfibrilação e ritmos bradiassistólicos.

As medidas terapêuticas ou farmacológicas utilizadas no manejo das PCR costumam ser classificadas, de acordo com as evidências científicas comprovadas, em:

- classe I - efetivamente útil;
- classe II - aceitável, de eficácia incerta e pode ser controversa;
- classe II a - aceitável, provavelmente útil;
- classe II b - aceitável, possivelmente útil (provavelmente não é danosa);

- classe III - não indicada (sem base científica que a suporte, pode ser prejudicial);
- classe indeterminada.

MANEJO DA PCR

Os procedimentos utilizados no manejo da PCR são subdivididos em básicos e avançados.

1) Ressuscitação cardiorrespiratória básica (RCRB) ou suporte básico de vida (SBV) ou BLS)

É constituído por um conjunto de procedimentos de emergência, que podem ser executados por profissionais da área de saúde ou por leigos treinados, e consiste no chamado ABCD primário do manejo da PCR.

A abordagem da vítima com provável PCR deve ser iniciada com detecção de inconsciência. Constatado esse fato, o socorrista deve solicitar auxílio e imediatamente iniciar os procedimentos adequados. Para que a RCR seja eficiente, a vítima deve estar em decúbito dorsal sobre uma superfície dura, firme e plana. Se a vítima estiver em decúbito lateral ou ventral, o socorrista deve virá-la em bloco, de modo que a cabeça, pescoço e ombros se movam simultaneamente, sem provocar torções. O socorrista deve colocar-se ao nível dos ombros da vítima e se ajoelhar quando ela estiver no solo.

O ABCD primário consta de:

- A** - Avaliar consciência e, se inconsciente:
 - Ativar sistema de emergência, solicitando desfibrilador;
 - Abrir Vias Aéreas e Avaliar respiração e, se não houver respiração:
- B** - Realizar duas ventilações (*Breathing*) lentas Boca a Boca ou Boca-válvula-máscara (BVM);
- C** - Avaliar Circulação e, se não houver pulso ou sinais de circulação:
 - Iniciar compressões torácicas;
 - Soco precordial, se apropriado;
- D** - Conectar o Desfibrilador externo automático (DEA) assim que disponível. O DEA pode ser utilizado por qualquer socorrista treinado. Em termos de suporte avançado de vida (SAV), pode ser usado imediatamente o monitor/desfibrilador convencional.

A - Abertura das vias aéreas

Uma causa comum de obstrução de vias aéreas é a queda da língua e/ou da epiglote em pessoas inconscientes e na ausência do tônus muscular. A dorsoflexão da cabeça determina a progressão do maxilar inferior

para frente, promovendo o afastamento da língua da parede dorsal da faringe, com a conseqüente abertura das vias aéreas superiores. A dorsoflexão da cabeça é realizada colocando a palma de uma das mãos na frente da vítima e as pontas dos dedos indicador e médio da outra mão sob a parte óssea do queixo, tracionando-o para frente e para cima.

Uma técnica variante é a chamada "manobra de mandíbula", que consiste na colocação dos dedos de ambas as mãos do socorrista nos ramos atrás dos ângulos da mandíbula, deslocando-a para frente enquanto a cabeça é dorsoflexada. O socorrista deve colocar-se atrás da cabeça da vítima, com os cotovelos apoiados na superfície na qual ela está deitada. Se a boca permanecer fechada, o lábio inferior deve ser retraído com o auxílio dos polegares. A manobra da mandíbula tem indicação imediata na suspeita de trauma cervical, quando então deve ser empregada sem dorsoflexão excessiva da cabeça.

Se, após essas medidas, a respiração não se instalar espontaneamente, deve-se dar seqüência à medida **B**.

B - Técnicas de ventilação

B1 - Ventilação boca a boca

Para avaliar a presença de respiração espontânea, o socorrista deve colocar o seu ouvido próximo à boca e ao nariz da vítima, enquanto mantém pérvias as vias aéreas, e concentrar-se em: **ver** eventuais movimentos respiratórios do tórax, **ouvir** ruídos respiratórios e **sentir** o fluxo do ar exalado sobre a sua face. Essa avaliação deve ser feita, no máximo, em 5 a 10 segundos. Na ausência desses sinais, conclui-se que a vítima está apnéica.

Em caso de retornarem os movimentos respiratórios, o socorrista deve continuar a manter as vias aéreas abertas. Na ausência de respiração espontânea, deve aplicar a respiração artificial.

Na respiração boca a boca, após ocluir as asas do nariz da vítima com os dedos polegar e indicador da mão que está na frente, o socorrista, após inspiração profunda, aplica seus lábios sobre a parte externa da boca da vítima, de modo a obter uma boa vedação, e insufla um volume de ar para expandir o tórax.

A expiração é feita passivamente, pela própria elasticidade do tórax. A manobra ventilatória inicial no adulto deve ser de duas ventilações amplas, com duração de 2 segundos cada. A seguir, a insuflação dos pulmões deve ser repetida 12 vezes por minuto.

A respiração boca a nariz constitui uma variante em situações em que a respiração boca a boca não pode ser utilizada, como trismo, trauma bucal ou impossibilidade de vedação adequada. A posição das mãos do socorrista, nessa modalidade, será uma na testa e a outra erguendo a mandíbula e ocluindo a boca, enquanto insufla o ar pelo nariz.

Na vítima inconsciente, na qual se restabeleceram a respiração e o pulso, deve-se procurar manter a permeabilidade das vias aéreas colocando-a cuidadosamente em decúbito lateral (posição de recuperação), quando não houver suspeita de trauma cervical.

B2 - Ventilação boca a máscara

Tem vantagens sobre a técnica boca a boca, porque se pode aumentar a concentração de oxigênio, quando disponível, e diminuir ou eliminar o contato direto entre o reanimador e o paciente, com menor possibilidade de adquirir infecções através de secreções ou sangue provenientes da vítima. Esse equipamento deve estar disponível para todo o pessoal médico e paramédico que trabalha com emergências.

Freqüentemente, utiliza-se uma máscara de plástico com uma entrada de oxigênio e uma válvula unidirecional. A válvula permite a passagem de fases ventilatórias até o paciente, mas faz com que os gases exalados sejam desviados para fora do sistema, sem entrar em contato com a parte proximal, onde se dá a ventilação. A parte proximal, que contém a válvula, pode ser removida, permitindo que a máscara possa ser utilizada com a unidade bolsa-válvula.

A técnica para a ventilação boca a máscara consiste no seguinte:

- Conectar o oxigênio, quando disponível, à entrada de oxigênio na máscara, com um fluxo de 10 a 15 L/min. Abrir a via aérea, estendendo a cabeça para trás.
- Colocar a máscara sobre o rosto do paciente, cobrindo a boca e o nariz; com os dedos polegares e as partes tenares das mãos, fazer tração na mandíbula, eliminando, dessa forma, a obstrução da via respiratória produzida pela língua e pela epiglote. Proceder, então, às ventilações, observando se está havendo elevação da parte anterior do tórax.

B3 - Ventilação com unidade bolsa-válvula-máscara (AMBU)

Essa técnica ventilatória pode ser usada por socorristas treinados como parte do SBV ou em uma fase inicial do socorro avançado.

Recomenda-se que, durante a ressuscitação, seja usada uma unidade que contenha bolsa acessória, a qual atue como reservatório para o acúmulo de oxigênio a 100%. Essa bolsa acessória mantém-se com suficiente volume quando o fluxo de oxigênio é em torno de 10 a 15 L/min. Pode ser utilizada com cânulas oro ou nasofaríngea, ou com sonda traqueal, sendo este último caso a forma mais efetiva de ventilação. É importante que estejam disponíveis vários tamanhos (adultos e crianças) e que a limpeza e a esterilização sejam fáceis.

- A técnica de utilização consiste no seguinte:
- A máscara é colocada no rosto do paciente, cobrindo a boca e o nariz; com os dedos polegar e indicador da mão esquerda, o reanimador trata de manter uma adaptação adequada entre o rosto e a máscara; com os três dedos restantes, mantém-se a tração para cima da mandíbula. A bolsa é comprimida com a outra mão, observando a expansão do tórax durante cada ventilação.
 - Tecnicamente, é difícil prover volumes ventilatórios adequados, sobretudo se o reanimador tem mãos pequenas, o que dificulta a adaptação hermética e a compressão adequada da bolsa. Uma técnica mais efetiva requer dois reanimadores: um, utilizando ambas as mãos, mantém a cabeça estendida e a máscara firmemente ao redor da boca e nariz do paciente, enquanto o outro usa as duas mãos para comprimir a bolsa.

Deve-se ofertar em torno de 10 ml/Kg, em um período de 2 segundos, se não estivermos ventilando com oxigênio (Classe II a), ou de 6 a 7 ml/Kg (de 1 a 2 segundos) se estivermos ventilando com oxigênio (Classe II b).

C - Circulação artificial - compressão torácica externa

O reconhecimento da parada cardíaca em adulto é feito pela ausência de sinais de circulação: pulso carotídeo ou, eventualmente, femoral, associado à perda de consciência e a outros sinais periféricos, como palidez, cianose e pele marmórea. Para leigos, esses sinais são: ausência de tosse, movimentação e respiração efetivas.

A pesquisa do pulso deve consumir de 5 a 10 segundos, pela possibilidade de ser lento, irregular ou de pouca amplitude.

Na presença de pulso, porém com respiração ausente após as duas ventilações iniciais, essas devem ser continuadas, na frequência de uma ventilação a cada 5 segundos.

Uma vez caracterizada a parada cardíaca, deve-se iniciar a compressão torácica externa. O paciente deve estar em decúbito dorsal horizontal, apoiado numa superfície rígida, como o solo ou uma tábua de tamanho apropriado, interposta entre o doente e o leito.

Com a vítima e o socorrista adequadamente posicionados, este último desliza os dedos indicador e médio pelo rebordo costal até o ângulo esterno-costal. Com o dedo médio nesse entalhe, o indicador é colocado ao seu lado, na extremidade inferior do esterno. A região hipotenar da outra mão é colocada no esterno, ao lado do indicador. A primeira mão é removida do entalhe e colocada sobre a mão apoiada no esterno, de tal maneira que ambas estejam paralelas. Os dedos podem ficar estendidos ou entrelaçados,

mas afastados do gradeado costal, evitando fratura de costelas.

Os braços do socorrista devem permanecer em extensão, com as articulações dos cotovelos fixas, transmitindo ao esterno da vítima a pressão exercida pelo peso dos seus ombros e tronco, reduzindo a fadiga.

A pressão aplicada na metade inferior do esterno deve ser suficiente para deprimi-lo de 4 a 5 cm no adulto. A compressão deve ser regular e rítmica, seguindo-se imediatamente o relaxamento de igual duração, aliviando totalmente a pressão e permitindo ao tórax retornar à sua posição normal sem, entretanto, retirar as mãos. A frequência das compressões deve ser de 100 por minuto no adulto (Classe II b).

Para uma reanimação efetiva, as compressões torácicas devem ser alternadas com as ventilações na seguinte proporção: **15 compressões para cada duas ventilações**, quer na presença de **um ou dois socorristas** (Classe II b). Se tivermos **dois socorristas**, um se encarregará das ventilações, e o outro, das compressões.

Após quatro a cinco ciclos de compressão e ventilação (aproximadamente 1 minuto), aconselha-se a **reavaliação de presença de pulso e de respiração espontânea**, repetindo as **reavaliações a cada 3 minutos**.

Durante a parada cardíaca, a compressão torácica externa realizada de modo apropriado pode produzir uma onda de pressão sistólica próximo a 100 mmHg. Entretanto, a pressão diastólica é em torno de 0, resultando em uma pressão média de 40 mmHg, que representará a pressão de perfusão em grandes vasos, ou seja, 1/3 a 1/4 do normal. Essa situação de fluxo em nível crítico impõe ao socorrista eficiência e constância nas compressões.

A compressão torácica isolada, sem ventilações associadas, pode ser realizada em atendimento pré-hospitalar se o ressuscitador não quiser fazer ventilações boca a boca (por medo de contaminação) ou não dispuser de meios de barreira para ventilação (Classe II a).

D - DEA

A maioria das mortes súbitas ocorre por FV, cujo tratamento mais eficiente é a desfibrilação elétrica. O fator mais importante para a sobrevivência é a rapidez com que se aplica tal tratamento, sendo recomendado que esse tempo não ultrapasse 5 minutos, no atendimento pré-hospitalar, e 3 ± 1 minuto, em área ambulatorial e hospitalar.

A introdução dos DEA tornou possível a aplicação de desfibrilação precoce, com aumento da taxa de sobrevivência. Tais desfibriladores permitem que o atendi-

to de emergência, por pessoas que não têm treinamento em RCR avançada (polícia, bombeiros, pessoal de ambulância) nem habilidade para o diagnóstico de arritmias, possa representar um tratamento definitivo em casos de FV.

Outras situações para o uso dos DEA são: a) lugares onde haja grande número de pessoas adultas (estádios desportivos, centros comerciais, centros industriais, centros militares, auditórios ou centros de conferência, aeroportos e meios de transporte, como navios e aviões); b) para uso domiciliar, no caso de pessoas com alto risco de FV primária; c) em centros de reabilitação cardiovascular dentro e fora do hospital; e d) em salas hospitalares, onde o pessoal não tem habilidade técnica para o reconhecimento de arritmias e o uso do desfibrilador-padrão.

A pessoa encarregada do DEA deverá ser treinada em RCRB e no manejo do desfibrilador. O operador coloca os eletrodos no peito da vítima inconsciente e sem sinais de circulação. Ao conectar a unidade, inicia-se automaticamente a interpretação do ritmo cardíaco; se houver indicação de choque elétrico, a unidade automaticamente carrega os capacitores a um nível pré-selecionado de energia e dá a descarga. No caso de desfibrilador semi-automático, a unidade acusa ao resgatador a necessidade de choque, e este ativa a unidade, dando a descarga.

O uso do DEA pode ser usado por um ou dois socorristas treinados, conforme o protocolo a seguir.

Os DEA chegam a uma sensibilidade de 97% e uma especificidade de 100%. São considerados Classe II a, quando em uso pré-hospitalar por leigos e paramédicos treinados, e como Classe I, quando usados em menos de 3 min em área hospitalar e ambulatorial.

Protocolo para desfibrilação automática externa

Primeiro reanimador

1. Certificar-se de que o paciente está inconsciente. Pedir ajuda.
2. Abrir a via respiratória. Verificar a respiração. Proceder a duas ventilações.
3. Verificar o pulso. Se não houver pulso, solicitar imediatamente o desfibrilador.
4. Começar com as compressões torácicas externas.

Segundo reanimador

1. Colocar o desfibrilador automático próximo ao paciente.
2. Ligar a unidade.
3. Conectar os eletrodos ao cabo.
4. Conectar os eletrodos ao paciente.
5. Ordenar a interrupção da RCR e afastar-se do paciente.

6. Ativar o analisador.
7. A unidade indica se o choque está indicado, e todos devem se afastar.
8. A unidade procede automaticamente a primeira desfibrilação de 200 J ou, em unidade semi-automática, o segundo reanimador ativa manualmente o choque.
9. Repetir a seqüência indicada pelo analisador e, se houver ordem de choque, proceder às descargas subsequentes. Não proceder à RCR entre as três descargas.
10. Se o paciente continuar em FV (sem pulso) depois de três descargas consecutivas, continuar com a RCR por 1 minuto e recomeçar com outras três desfibrilações, se forem necessárias.
11. Quando a unidade emitir a mensagem choque não indicado, o reanimador deverá verificar o pulso (ou sinais de circulação)
 - Se presente, manter os eletrodos no tórax e monitorar
 - Se ausente, continuar com a RCR

A seqüência do ABCD poderá ser modificada quando o paciente estiver monitorizado ou a parada cardíaca for presenciada, eventualidades nas quais se tenta restabelecer os batimentos cardíacos pela desfibrilação elétrica ou, se a vítima ainda estiver consciente, induzindo-a a tossir.

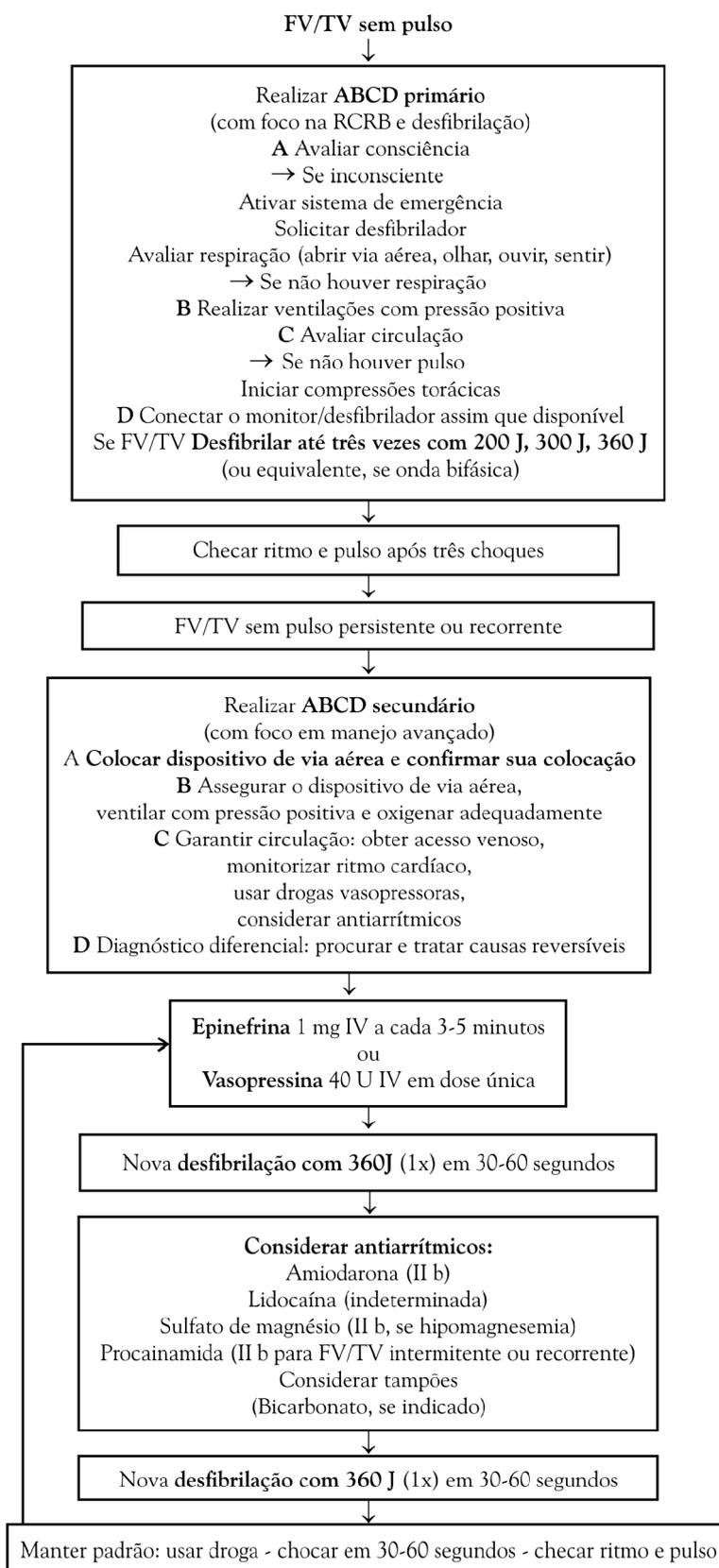
2) Reanimação cardiorrespiratória avançada (RCRA) ou SAV ou socorro especializado (ACLS)

O SAV inclui não apenas o **ABCD primário**, mas também a utilização da desfibrilação e monitorização com aparelhos convencionais, uso de marca-passo, equipamentos e técnicas para obtenção das vias aéreas e ventilação, obtenção de via venosa e administração de medicamentos, além dos cuidados pós-ressuscitação, o chamado **ABCD secundário**. Deve ser realizado por médico ou pessoal treinado e amparado por lei.

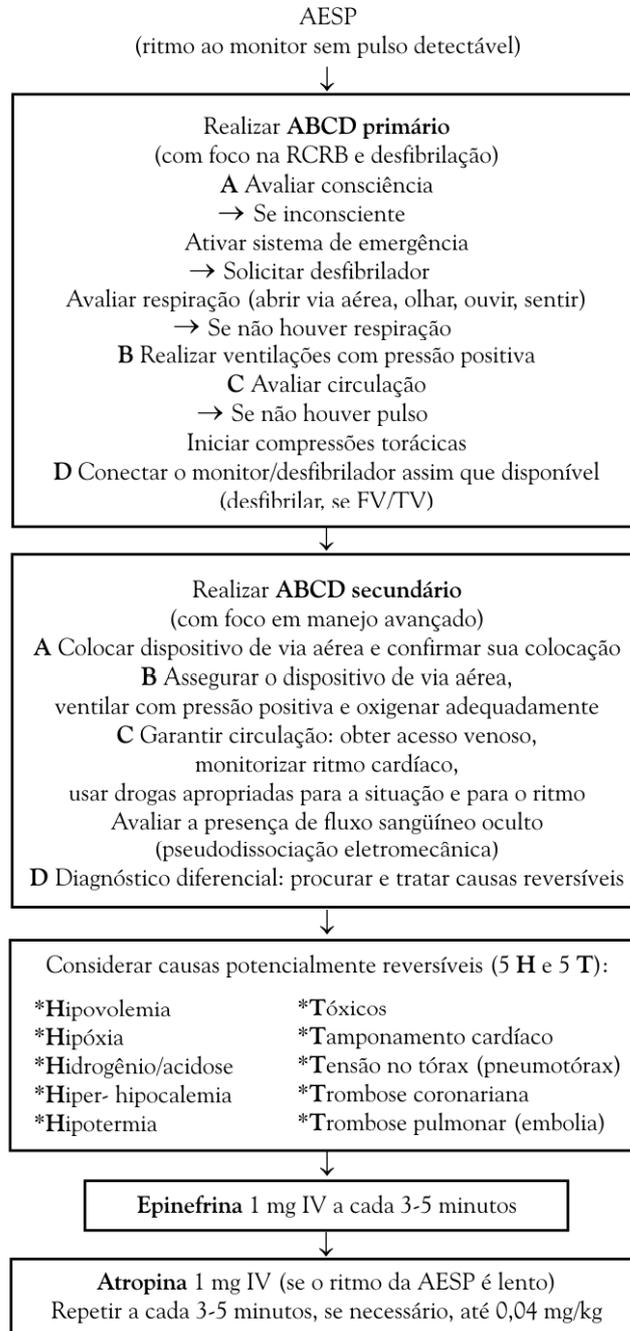
O **ABCD secundário** consta de:

- A** - Colocar dispositivo de via aérea e confirmar sua colocação;
- B** - Assegurar o dispositivo de via aérea, ventilar com pressão positiva e oxigenar adequadamente;
- C** - Garantir circulação: acesso venoso, drogas vasopressoras, considerar antiarrítmicos, tampões, marca-passo;
- D** - Diagnóstico do tipo de PCR e diagnóstico diferencial, procurando e tratando causas reversíveis de PCR.

Algoritmo da FV e TV sem pulso

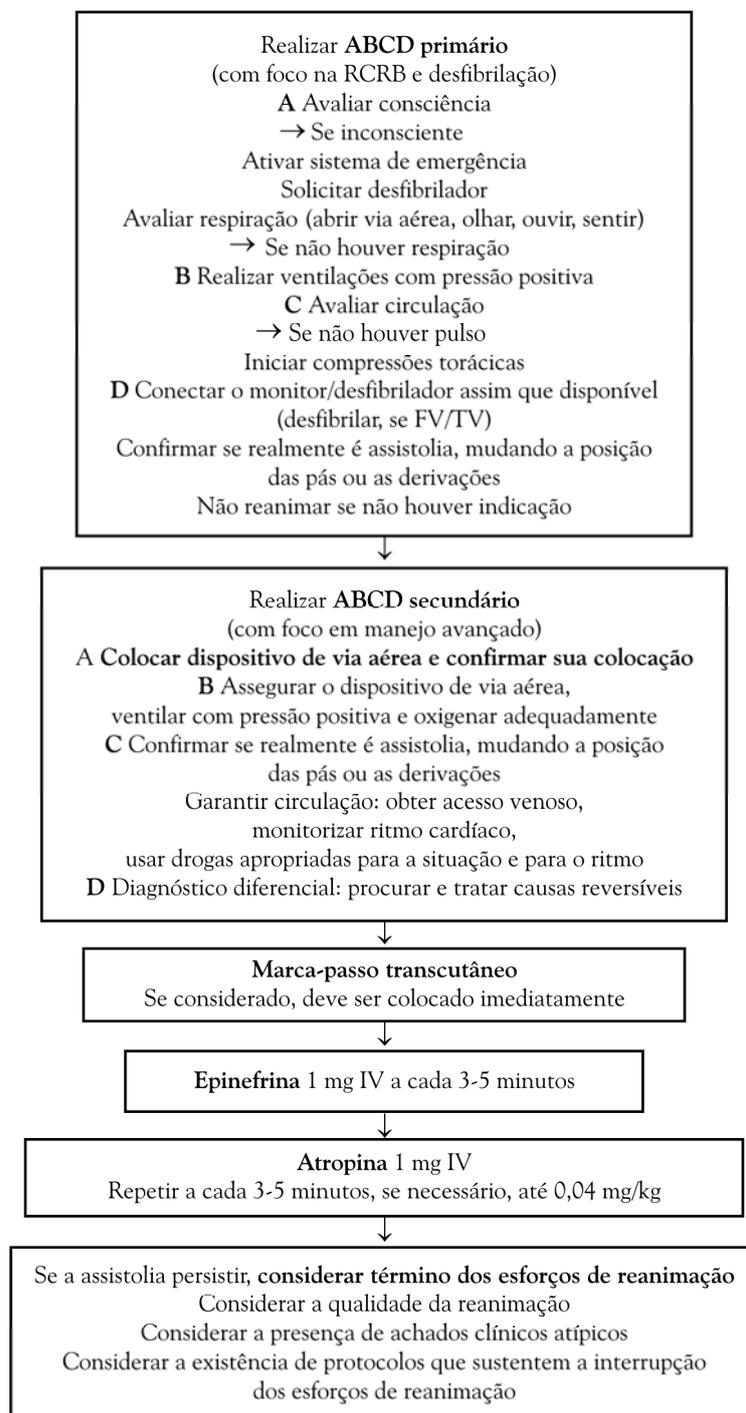


Algoritmo da atividade elétrica sem pulso (AESP)



Algoritmo da assistolia

ASSISTOLIA



Algoritmos para atendimento dos diferentes tipos de PCR

Uma vez estabelecido o tipo de PCR (FV ou TV sem pulso, AESP ou assistolia), deve-se seguir o algoritmo específico para aquela situação.

Desfibrilação/Cardioversão

Desfibrilação é o uso terapêutico do choque elétrico de corrente elétrica contínua, com grande amplitude e curta duração, aplicado no tórax ou diretamente sobre o miocárdio, de forma não-sincronizada. Durante uma atividade elétrica irregular, a desfibrilação despolariza todas as células cardíacas, permitindo o reinício do ciclo cardíaco normal, de forma organizada em todo o miocárdio.

Existem dois tipos de desfibriladores: os convencionais, disponíveis em ambiente hospitalar, e os automáticos, para uso extra-hospitalar.

Cardioversão é o uso terapêutico do choque elétrico de forma sincronizada. O sincronismo com a onda R é fundamental para evitar a liberação do choque sobre a onda T, o que facilmente produz FV. Dessa forma, o sincronismo deve ser utilizado nas taquicardias supraventriculares, na fibrilação/flutter atriais e nas TV com pulso. Pode haver indicação de cardioversão de urgência nessas arritmias quando a frequência cardíaca for superior à 150 bpm, acompanhadas por comprometimento hemodinâmico, ou quando forem refratárias ao tratamento medicamentoso. Não está indicada nas arritmias da PCR (FV e TV sem pulso).

Nas TV muito rápidas ou com QRS muito bizarro ou com polimorfismo, pode ser difícil obter o sincronismo. Nesse caso, o choque deve ser aplicado sem sincronismo. Se qualquer choque sincronizado ou não causa FV, deve-se imediatamente aplicar um outro choque não-sincronizado, com energia ajustada para o tratamento da FV.

Desfibriladores/Cardioversores

São equipamentos que permitem aplicar um choque elétrico controlado ao paciente, com o objetivo de realizar uma desfibrilação ou uma cardioversão. Consiste em um sistema eletrônico que, partindo de uma fonte de corrente elétrica alternada ou contínua, carrega um capacitor com alta voltagem, cujo valor é selecionado pelo médico, descarregando-o sobre o tórax ou sobre o miocárdio, de forma não-sincronizada ou sincronizada com o ritmo cardíaco. Os sistemas automáticos de desfibrilação externa têm a vantagem de monitorar constantemente o ritmo cardíaco, avisando caso ocorra uma taquiarritmia. Além disso, são conectados ao tórax por

eletrodos adesivos, os quais permitem a desfibrilação sem a utilização das pás convencionais.

É recomendável que o desfibrilador tenha associado um marca-passo torácico externo, tendo em vista sua inquestionável aplicação nas bradiarritmias intercorrentes.

Eletrodos ou pás de desfibrilação/cardioversão

Por razões de eficácia, acima dos 10 Kg de peso (1 ano de idade), devem ser usadas pás de desfibrilação para adultos, as quais apresentam de 8,5 a 12 cm de diâmetro. As pás devem ser posicionadas de modo a proporcionar que a maior corrente elétrica possível atravesse o miocárdio. Isso é obtido colocando uma das pás no lado direito do esterno, na região infraclavicular e a outra ao nível do ápex, na linha médio-axilar esquerda. Nos portadores de marca-passos implantados na região infraclavicular direita, essa disposição não deve ser utilizada. Nesses casos, deve-se usar a posição ântero-posterior: uma pá colocada no precórdio, e a outra na região dorsal, na área infra-escapular esquerda. Nunca se deve colocar a pá do desfibrilador sobre ou muito próxima do gerador do marca-passo. Após a desfibrilação, é importante realizar uma avaliação e, eventualmente, uma reprogramação do marca-passo para avaliar a integridade e segurança do sistema.

Energia para desfibrilação/cardioversão

Desfibrilação. Se, por um lado, a baixa energia pode ser ineficaz para desfibrilação, por outro, a alta energia pode provocar lesões, com comprometimento orgânico e funcional do miocárdio. Assim sendo, no adulto, para tratamento da FV/TV, recomenda-se iniciar com uma energia de 200 J. Não obtendo a reversão da arritmia, deve-se tentar um segundo choque, de 300 J. Se os dois primeiros choques forem ineficazes, a energia deve ser aumentada para 360 J. Caso haja recorrência da FV/TV, deve-se repetir o choque com o último valor de energia eficaz. Se os três primeiros choques falharem, deve-se continuar com as manobras de RCR e, logo que possível, os choques devem ser repetidos.

É importante considerar que a impedância torácica se reduz com os choques repetidos. Dessa forma, um choque com energia insuficiente poderá ser eficaz numa segunda tentativa.

A desfibrilação interna direta é raramente realizada, como, por exemplo, durante cirurgias cardíacas. Nesses casos, é usada uma dose inicial de 5 J, seguida de aumentos progressivos até 50 J.

Cardioversão. As quantidades de energia necessárias para a cardioversão são menores do que para a desfibrilação. Inicia-se, em geral, com 100 J, ou mesmo com 50 J para as taquicardias supraventriculares e flutter atrial. Se necessários novos choques, são usadas cargas

crescentes (100, 200, 300, 360 J). Sempre que possível, o paciente deve ser sedado antes de realizar a cardioversão. Deve-se ter material disponível para aspiração, acesso venoso, intubação e oxigenação adequados.

Note-se que essas cargas são referentes a aparelhos monofásicos. Se aparelhos bifásicos forem utilizados, cargas equivalentes devem ser selecionadas.

Protocolo para desfibrilação externa (indireta)

1. Aplicar creme ou a pasta condutora nos eletrodos (pás), ou colocar, na parede torácica, emplastro com o material condutor, ou gazes embebidas com solução salina.
2. Ligar o desfibrilador. Assegurar-se de que o sincronizador esteja desligado.
3. Selecionar o nível de energia (200 J para a primeira descarga).
4. Carregar o condensador. O indicador para a carga completa pode ser uma luz ou um som, ou ambos.
5. Colocar os eletrodos no tórax, de acordo com as recomendações prévias. Assegurar-se de que não haja ponte entre eles quando se usar creme, pasta ou solução salina.
6. Assegurar-se de que não haja contato físico entre o paciente e os ajudantes. É necessário verbalizar (dizendo em voz forte: afaste-se) e visualizar (observar o paciente desde a cabeça até os pés) antes de proceder à descarga.
7. Mantendo a pressão adequada de 10 Kg sobre as pás, acionar os botões de descarga em ambas as pás, ou diretamente na unidade por um auxiliar.
8. Sem tirar as pás do tórax do paciente, o operador ordena que o pulso seja verificado, e observa-se o osciloscópio. Se não houver pulso e o paciente continuar em FV, proceder à segunda desfibrilação (300 J). Se necessário, dar uma terceira desfibrilação consecutiva (360 J), sem tirar as pás do tórax. Avaliar o pulso e observar o osciloscópio depois de cada desfibrilação.
9. Não interromper a RCRB por períodos prolongados; se houver dificuldades técnicas com o desfibrilador, deve-se continuar com a RCR.
10. Iniciar a intervenção farmacológica antes de proceder a uma nova desfibrilação.
11. Ao terminar o uso da unidade, é necessário limpar os eletrodos e conectar a unidade em uma fonte elétrica para carregar as baterias.

Protocolo para desfibrilação interna via toracotomia (direta)

1. Os procedimentos devem ser realizados em condições de esterilização.

2. O cirurgião e seu auxiliar entregam a parte distal do fio condutor à enfermeira circulante da sala de emergências ou na sala de operações. A enfermeira conecta o cordão ao desfibrilador, substituindo os eletrodos (pás externos).
3. O cirurgião, ou seu auxiliar, coloca um eletrodo no ventrículo esquerdo e o outro no ventrículo direito.
4. A enfermeira circulante liga o desfibrilador. Assegurar-se de que o sincronizador esteja apagado.
5. Selecionar o nível de energia.
6. Carregar o capacitador.
7. O cirurgião, ou seu auxiliar, alerta que vai ser dada a descarga elétrica.
8. O cirurgião ordena à enfermeira circulante que ative o botão de descarga, se os eletrodos não tiverem botões de descarga. Se os eletrodos para desfibrilação direta contarem com botão de descarga, o cirurgião é quem procederá a descarga.
9. Se houver êxito na desfibrilação, será necessário manter os eletrodos em condições de esterilização, pelo fato de que o paciente poderá entrar novamente em FV.

Marca-passo cardíaco de emergência – Marca-passo transtorácico

Assim como o desfibrilador é decisivo no tratamento das taquiarritmias graves, o marca-passo de emergência é fundamental no tratamento das bradiarritmias de risco e/ou com importante comprometimento hemodinâmico. Eventualmente, também pode ser útil no controle de alguns tipos de taquiarritmias. Pode ser utilizado, porém sem muito resultado, nas PCR por assistolia.

As principais indicações de marca-passo de urgência são:

- Bradicardia com importante comprometimento hemodinâmico; bloqueio atrioventricular total (BAV); BAV de segundo grau, sintomático; doença do nó sinusal sintomática; bradicardia induzida por drogas; disfunção de marca-passo definitivo; fibrilação atrial com alto grau de BAV sintomático; bradicardia refratária durante ressuscitação ou choque hipovolêmico e; taquiarritmias ventriculares dependentes de bradicardia (classe I).
- Bradicardia com ritmo de escape (não-responsiva a tratamento farmacológico) (classe II a).
- *Overdrive* de taquicardias supraventriculares ou ventriculares refratárias (classe II b).
- Parada cardíaca por assistolia (classe IIb).

As principais contra-indicações para estimulação cardíaca de emergência incluem:

- Hipotermia. Nesse quadro, a bradicardia é de origem fisiológica e funcional, além de o miocárdio apresentar limiar de comando elevado, baixo limiar de fibrilação e altos limiares de desfibrilação;
- Parada cardíaca por assistolia com mais de 20 minutos de duração. Nesse caso, há contra-indicação relativa, tendo em vista a baixíssima possibilidade de recuperação.

Nas urgências, é recomendado que utilizemos o **marca-passo transtorácico**, transitoriamente, para estabilização do paciente e, após, colocar o marca-passo por via transvenosa ou marca-passo definitivo, se indicado. Nos casos de PCR por assistolia, a indicação é sempre de marca-passo transtorácico.

Esse tipo de estimulação é aplicado diretamente sobre a superfície do tórax, razão pela qual utiliza pulsos elétricos de grande amplitude e longa duração, os quais também provocam contração da musculatura torácica. Tem a desvantagem de ser desconfortável, sendo necessário sedar o paciente. No entanto, trata-se da forma mais rápida e simplificada de estimulação cardíaca temporária. A maioria dos atuais fabricantes de desfibriladores externos inclui o marca-passo transcutâneo em suas unidades. Tendo em vista que dispensa a punção venosa, deve ser o método escolhido para os casos submetidos ou candidatos à trombólise. As características principais desses equipamentos devem incluir: largura de pulso ajustável até 40 ms; eletrodos com 8 cm de diâmetro; amplitude de pulso ajustável em corrente de 0 a 200 mA; estimulação de demanda; monitor de ECG incorporado ou saída para um monitor externo, com *blanking* que permita a visualização do ECG na presença dos pulsos de grande amplitude; total isolamento da rede elétrica; proteção contra desfibrilação; proteção contra *runaway*; associação com desfibrilador.

Para realizar-se uma **estimulação cardíaca transtorácica**, os eletrodos devem ser aderidos firmemente ao tórax; um na região precordial, em contato com o ponto de máxima impulsão cardíaca, e o outro na região posterior, à esquerda da coluna. Os pêlos devem ser cortados para permitir um contato melhor com a pele. A tricotomia excessiva deve ser evitada, pelo fato de provocar pequenas lesões na pele, tornando-a muito sensível à estimulação elétrica. O limiar de estimulação deve ser determinado mantendo o estimulador com uma frequência maior que a do paciente, enquanto se aumenta gradativamente a amplitude do pulso até a captura (nos casos de extrema urgência, parte-se da máxima amplitude, reduzindo a energia do pulso até obter a mínima energia capaz de comandar os ventrículos).

Um dos problemas desse tipo de estimulação é a dificuldade de visualização do comando, devido à presença do artefato eletrocardiográfico, ocasionado pelo pulso de

grande amplitude (vetor de capacitância). Os aparelhos modernos possuem mecanismos de proteção, de forma que a maior parte, ou todo o pulso, é eliminada do ECG, aparecendo somente uma pequena marca no local da espícula real. Muitas vezes, não é possível visualizar o QRS. Entretanto, a mudança da onda T e do ST ocasionados pelo comando ventricular ectópico mostra claramente a eficácia da estimulação artificial. Pode-se confirmar o comando do marca-passo transcutâneo monitorando os pulsos carotídeos ou femorais, na posição contralateral à colocação dos eletrodos. A monitoração dos pulsos nos membros superiores pode ser prejudicada pela contração da musculatura torácica induzida pela estimulação transcutânea. O sistema deve ser mantido em demanda sempre que possível, devido ao desconforto causado pela estimulação. Dependendo do grau de desconforto, pode-se realizar a analgesia e/ou sedação endovenosas (necessárias em aproximadamente 1/3 dos casos).

Causas de falha de comando podem incluir: contato insuficiente dos eletrodos; posição incorreta; tórax do enfisematoso; derrame pericárdico; cirurgia cardíaca recente; falha na visualização do comando (pseudofalha de comando).

Manutenção da permeabilidade da via aérea

Cânulas orofaríngea e nasofaríngea

As **cânulas orofaríngea (Guedel) e nasofaríngea** podem ser utilizadas como um método auxiliar rápido, prático e temporário para manter a via aérea aberta, em conjunto com ventilação com máscara, enquanto se aguarda um método definitivo, como, por exemplo, a intubação endotraqueal. Podem também ser utilizadas no paciente com tubo traqueal, evitando que o reflexo de morder cause dano ao tubo. As cânulas orofaríngea e nasofaríngea têm forma semicircular, são de material plástico e descartável e, quando apropriadamente colocadas, deslocam a língua da parede posterior da faringe, mantendo a via respiratória aberta. A cânula mais frequentemente usada é a orofaríngea. A cânula nasofaríngea é indicada quando a orofaríngea não pode ser inserida (trauma grave ao redor da boca, trismo, etc.)

Intubação endotraqueal

É o método ideal para o controle da via respiratória durante a ressuscitação. Ao isolar a via respiratória, previne-se a aspiração de conteúdo gástrico e de corpos estranhos. Permite o uso de ventilação com pressões altas, sem perigo de distensão gástrica, facilitando a ventilação e a oxigenação alveolar. Atua como via de acesso para a administração de medicamentos (adrenalina, atropina e lidocaína), que serão absorvidas através do epitélio pulmonar.

- Os acessórios necessários para a intubação são:
 - Laringoscópio: existem dois tipos de lâmina (curva e reta), dependendo a escolha da experiência prévia do ressuscitador;
 - Tubo endotraqueal (TET): é um tubo de material plástico, no qual se acopla um intermediário que permite conexão com os diferentes tipos de acessórios de ventilação. Os de maior tamanho, para uso em adultos, apresentam, em sua porção distal, um balonete inflável que obstrui a traquéia, impedindo a aspiração de conteúdo gástrico. Tal balonete deve sempre ser testado antes da introdução do tubo. Os tubos têm vários tamanhos, e sua numeração indica o diâmetro interno. Como regra geral, utilizamos tubos de 7,5 a 8,0 mm, para mulheres, e de 8,0 a 9,0 mm, para homens. Devem ser evitados tubos de borracha (rígidos), preferindo-se tubos de material inerte (poliestireno).
 - Guia de intubação: fio metálico com ponta romba protegida, que propicia a orientação do tubo flexível no momento da intubação.
 - Seringa de 5 a 10 ml para insuflar o balonete distal.
 - Material para aspiração.

A intubação endotraqueal deve ser feita por pessoa experiente e por um tempo inferior a 30 segundos. Os seguintes passos devem ser seguidos para uma intubação adequada:

Monta-se e testa-se o laringoscópio, escolhe-se o tamanho do tubo e testa-se o balonete. Antes da inserção, o tubo deve ser lubrificado. Entretanto, se tal procedimento for retardar a intubação, não deve ser realizado.

A seguir, posiciona-se a cabeça de tal maneira que a boca, faringe e traquéia estejam alinhadas. Tal posição é conseguida com a extensão da cabeça, devendo-se, no entanto, evitar a hiperextensão. A boca é aberta com os dedos da mão direita. O laringoscópio é seguro com a mão esquerda, e a lâmina inserida no lado direito da boca, deslocando a língua para a esquerda. Move-se, então, a lâmina em direção à linha média e avança-se para a base da língua. Simultaneamente, o lábio inferior é retirado do contato com a lâmina com o indicador direito. Deve-se evitar pressão sobre os lábios e os dentes.

Quando se utiliza a lâmina curva, a ponta da lâmina é introduzida em direção à valécula (espaço entre a base da língua e a superfície faríngea da epiglote). Quando a lâmina reta é utilizada, a ponta deve ser localizada sob a epiglote. A abertura da glote é conseguida exercendo-se tração do laringoscópio para cima, com uma angulação de 30 a 45°. Não se deve fazer movimento de bascula com o laringoscópio, utilizando os dentes superiores como ponto de apoio.

O tubo é, então, introduzido através do canto di-

reito da boca e, sob visão direta, através das cordas vocais. A pessoa realizando o procedimento deve visualizar a ponta do tubo ao nível das cordas vocais e introduzi-lo 1 a 2,5 cm adiante na traquéia. Para a maioria dos adultos, isso corresponderá à marcação de profundidade da cânula ao nível dos dentes entre 19 e 23. O tubo é, então, inflado com quantidade de ar suficiente para ocluir a via aérea (geralmente 10 a 20 ml).

Durante a intubação, uma segunda pessoa pode aplicar pressão sobre a cricóide, para evitar regurgitação de conteúdo gástrico.

A posição do tubo deve ser confirmada, simultaneamente, com as primeiras respirações manuais, através da ausculta do epigástrio e de ambas as bases e ambos os ápices, observando a movimentação da parede torácica. Recomenda-se, ainda, a detecção secundária da colocação do tubo, com o uso de detectores esofágicos e detectores de CO₂. Quando houver dúvida, deve-se interromper a ventilação, retirar o tubo e efetuar nova tentativa, após o paciente ter sido ventilado com outra técnica.

Confirmando-se a localização adequada do tubo, fixa-se o mesmo e promove-se ventilação com 6 a 7 ml/Kg, em uma frequência de 10 a 12 respirações por minuto (uma respiração a cada 5 a 6 segundos). Cada respiração deve ser realizada em um período de 2 segundos com **oxigênio a 100%**. Depois que o paciente estiver intubado, as compressões torácicas continuam sendo feitas na frequência de 100 por minuto, em uma proporção de cinco compressões para cada ventilação, não havendo necessidade de sincronização entre compressões e ventilações.

Técnicas alternativas de manutenção de vias aéreas

- Máscara laríngea e combitubo

A máscara laríngea e o combitubo (Classe II b) são indicados como dispositivos para controle invasivo das vias aéreas, para uso por pessoas que não tenham treinamento adequado com intubação ou quando esta não está sendo possível. Ambos podem ser colocados de forma cega, exigindo um treinamento mais simples do que o necessário para colocar um TET.

- Cricotireotomia

Essa técnica permite rápida penetração na via aérea para ventilação temporária, quando da impossibilidade das técnicas previamente citadas. Consiste na colocação de cânula plástica calibrosa (números 12 a 14 para adultos) através da membrana cricotireóidea. A cânula é conectada a oxigênio com volume de 10 a 15 L/min, com conexão em Y ou tubo de borracha que contenha um orifício lateral entre a fonte de oxigênio e a cânula que está na membrana cricotireóidea.

A insuflação intermitente pode ser conseguida fazendo com que o oxigênio entre na via aérea por 1 segundo e interrompendo sua entrada por 4 segundos, através da oclusão ou não do orifício lateral da fonte de oxigênio ou de um braço do Y. Tanto nessa técnica como com o cateter transtraqueal, o paciente pode ser oxigenado adequadamente somente por 30 a 45 minutos. Como conseqüência da exalação inadequada, o dióxido de carbono acumula e limita o uso dessa técnica, especialmente em pacientes com trauma de crânio. Pode também ocorrer barotrauma.

- Traqueostomia

Abertura cirúrgica da traquéia e inserção de tubo de traqueotomia. Deve ser realizada por profissional habilitado, em condições adequadas em sala cirúrgica, e somente após ter sido assegurada permeabilidade da via aérea por TET, cateter laríngeo ou cricoidotomia. Não é considerado procedimento adequado para situações de obstrução de via aérea ou parada cardíaca.

Técnicas de ventilação

Ventilação com AMBU

Em uma fase inicial do socorro avançado, recomenda-se o uso da ventilação pela técnica da AMBU, tal como foi descrita previamente.

Ventilação com unidade bolsa-válvula-TET

Tão logo tenha sido realizada a intubação endotraqueal, recomenda-se que a ventilação seja realizada pela técnica da bolsa-válvula-TET, sempre utilizando fluxos altos de oxigênio (10 a 15 L/min), mas com volumes de ar corrente entre 6-7 ml/kg.

Ventilação com o uso de ventiladores

Ventiladores não costumam ser utilizados durante a RCR, devendo estar disponíveis para o manejo ventilatório pós-RCR.

Uso de medicamentos na RCR

Uso de drogas vasopressoras

* Não FV/TV:

Epinefrina 1 mg IV a cada 3-5 minutos (2-2,5 mg em 10 ml de soro fisiológico (SF) pelo TET)

* FV/TV refratária aos choques iniciais:

Vasopressina 40 U IV em dose única ou

Epinefrina 1 mg IV a cada 3-5 minutos (2-2,5 mg em 10 ml SF pelo TET) (pode ser usada se uma 1ª dose de vasopressina não foi satisfatória)

De acordo com dados experimentais, a **epinefrina** aumenta a pressão arterial diastólica sem aumentar a pressão do átrio direito, aumentando, assim, a pressão de perfusão cerebral; aumenta o fluxo cerebral e miocárdico; aumenta a taxa de desfibrilação com sucesso. Dados em humanos são limitados, mostrando aumento da pressão de perfusão cerebral, mas sem melhora no prognóstico.

Com relação à **vasopressina** (classe II b na FV/TV), estudos experimentais têm demonstrado aumento da pressão de perfusão cerebral; aumento do fluxo cerebral e miocárdico e aumento da sobrevida em curto prazo. Estudos em humanos também têm demonstrado aumento da pressão de perfusão cerebral, aumento da taxa de recuperação e aumento da sobrevida após 24 horas. Em estudo randomizado e controlado, comparando **epinefrina** (1 mg) com **vasopressina** (40 U) em PCR por FV/TV pré-hospitalar, houve aumento da admissão hospitalar e da sobrevida em 24 horas, embora não tenha havido diferença significativa com relação à alta hospitalar.

Uso de drogas antiarrítmicas

Os antiarrítmicos são indicados no manejo da FV/TV que não responde aos choques iniciais e após o uso de vasopressores. São eles:

Amiodarona (classe II b). 300 mg IV; considerar segunda dose de 150 mg; infusão de até 2,2 g IV em 24 h. Dois grandes estudos estudaram o uso de amiodarona na FV/TF. O ARREST, de 1999, foi um estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado que utilizou amiodarona EV em vítimas de PCR pré-hospitalar em FV ou TV sem pulso, refratária (n=504). Nesse estudo, foi observado um maior número de admissões hospitalares do que com placebo (44% x 34%, p = 0,03), porém sem alteração significativa de sobrevida na alta hospitalar. O ALIVE, publicado em 2002, foi um estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado, comparando amiodarona com lidocaína em PCR pré-hospitalar em FV ou TV sem pulso, refratária (n = 307). Nesse estudo, houve uma maior taxa de admissão hospitalar com amiodarona (22,8%) do que com lidocaína (12,6%), bem como uma maior taxa de alta hospitalar: 27,7% com amiodarona e 15,3% com lidocaína (p = 0,05).

Lidocaína (classe indeterminada). 1,0 -1,5 mg/kg IV; repetir 0,75 mg/kg em 5-10 min até 3 mg/kg; infusão de 1 a 4 mg/min; 2-4 mg/kg pelo TET.

Sulfato de magnésio (classe II b, se hipomagnesemia). 1-2 g (2-4 ml de sol 50%) em 10 ml de SG 5% IV. Alguns trabalhos randomizados, prospectivos, duplo-cegos em atendimento intra-hospitalar e emergência não mostraram benefício no tratamento de rotina com sulfato de magnésio, sendo que seu uso em *torsades de pointes* é baseado em série de casos.

Procainamida (classe II b em FV/TV intermitente/recorrente). 20 mg/min IV até 17 mg/kg; infusão de 1-4 mg/min.

Uso de atropina

A atropina (classe II a) é uma medicação parassimpaticolítica que está indicada, na PCR, apenas nos casos de assistolia e de AESP com frequência baixa, quando não houver resposta às doses iniciais de adrenalina. A dose é de 1 mg IV em bolo, repetida a cada 3-5 minutos, até uma dose máxima de 0,03 a 0,04 mg/kg. A via endotraqueal constitui uma alternativa eficaz para administração em pacientes sem acesso venoso, na dose de 2 mg diluídas em 10 ml SF repetida a cada 3-5 minutos.

Uso de tampões

O bicarbonato de sódio não deve ser utilizado de rotina na fase inicial da RCR, pois determina hiperosmolaridade plasmática, hipernatremia, alterações neurológicas e não melhora a possibilidade de reanimação (classe III). É recomendado nas seguintes situações:

- hipercalemia prévia (classe I);
- acidose metabólica severa prévia responsiva a bicarbonato; intoxicações (tricíclicos, cocaína, difenidramina) (classe II a);
- RCR de longa duração recuperada e com ventilação adequada (classe II b).

Quando usado, a dose é de 1 mEq/kg IV em bolo repetido após 10 minutos. Não deve ser usado por via

endotraqueal. É considerado classe III na acidose hipercápnica.

Uso de sais de cálcio

Não existem benefícios comprovados dos sais de cálcio de rotina na RCR (classe III), podendo mesmo ser deletérios (lesão cerebral pós-anóxica). São recomendados na hipocalcemia (classe I), na intoxicação por antagonistas do cálcio e na hipercalemia (classe II a). Quando usados, a dose é de 5 a 8 ml de gluconato de cálcio a 10% (8,3 mEq). Não devem ser usados em conjunto com o bicarbonato de sódio.

Uso de oxigênio

O oxigênio (classe I) deve ser utilizado o mais precocemente e na maior concentração possível, em qualquer forma de PCR.

BIBLIOGRAFIA

1. American Heart Association (AHA), International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR). Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. International Consensus on Science, 2000.
2. Vieira SRR, Brauner JS. Ressuscitação cardiorrespiratória no adulto. In: Menna-Barreto SM, Vieira SRR, Tadeu CTS. Rotinas em terapia intensiva. 3.ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 2001. p. 31-43.

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

A Revista HCPA publica trabalhos na área da saúde. Os artigos enviados para avaliação pelo Conselho Editorial poderão ser submetidos em português, inglês ou espanhol. Todos os artigos serão avaliados pelo Conselho Editorial, com base no parecer de dois revisores.

Informações sobre submissão de artigos e cópias das normas para publicação podem ser solicitadas ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação no seguinte endereço: Revista HCPA, Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tipos de colaboração

Editoriais. Esta seção inclui o editorial de apresentação da Revista, assinado pelo Editor, além de editoriais especiais, que compreendem colaborações solicitadas sobre temas atuais ou artigos publicados na Revista.

Artigos originais. São contribuições novas ao campo de conhecimento, apresentadas de forma a possibilitar a avaliação crítica e global e a replicação por outros investigadores. Os artigos originais podem descrever trabalhos observacionais ou experimentais, prospectivos ou retrospectivos, descritivos ou analíticos. Os artigos submetidos nesta categoria não devem exceder 3.000 palavras, com um total de 5 figuras ou tabelas e, no máximo, 40 referências.

Artigos especiais e de revisão. Esses artigos serão solicitados pelo Conselho Editorial e versarão sobre temas atuais ou de interesse permanente, abrangendo políticas de saúde, ensino, pesquisa, extensão universitária e exercício profissional. Também serão considerados nesta categoria artigos clínicos que expressem experiência de grupos ou opinião pessoal de relevância e

profundidade, além de artigos de atualização sobre as mais variadas áreas abrangidas pela linha de divulgação científica e tecnológica da Revista. Os artigos especiais não devem ter mais de 3.000 palavras, com um total de 5 figuras ou tabelas e, no máximo, 40 referências.

Imagens diagnósticas.

Imagens elucidativas de situações médicas, com 2 a 3 imagens acompanhadas de um texto de, no máximo, 20 linhas.

Relatos de casos. Os relatos de casos devem descrever achados novos ou pouco usuais, ou oferecer novas percepções sobre um problema estabelecido. O conteúdo deve se limitar a fatos pertinentes aos casos. Relatos de um caso único não devem exceder 2.000 palavras, com um total de 3 tabelas ou figuras e, no máximo, 25 referências, já que o objetivo dos relatos não é apresentar uma revisão bibliográfica.

Seções anatomoclínicas e grand rounds.

Esta seção publicará uma seleção de assuntos relevantes de seções anatomoclínicas previamente apresentadas no HCPA.

Cartas ao Editor.

Correspondência dirigida ao Editor sobre artigos previamente publicados ou sobre temas de interesse relacionados à linha editorial da Revista. Não devem exceder duas laudas.

Resumos de dissertações e teses de programas de pós-graduação da UFRGS.

Instruções para os autores

A Revista HCPA adota o estilo Vancouver para publicação de artigos (conforme Can Med Assoc J 1997;156(2):270-7). As instruções relativas ao estilo Vancouver também estão disponíveis no Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Além disso, detalhes sobre o estilo Vancouver são descritos mais adiante.

Submissão dos trabalhos

Os autores deverão submeter duas cópias da colaboração, juntamente com arquivo em disquete (Word), uma carta de apresentação do artigo dirigida ao Editor e uma cópia preenchida da Lista de Itens para Conferência da Revista HCPA, que pode ser encontrada ao final das Instruções para os Autores. Só serão considerados para publicação artigos

experimentais que documentarem a aprovação pelo Comitê de Ética da instituição na qual o estudo foi desenvolvido. Os artigos deverão ser submetidos em laudas de tamanho A4 (21 x 29,7 cm), com margens de no mínimo 2,5 cm. O texto deverá ser datilografado em espaço duplo, na fonte Arial 11. Todas as páginas devem ser numeradas, começando pela página de rosto.

A Revista aceitará para avaliação artigos em português, inglês ou espanhol.

Colaborações deverão ser enviadas para o seguinte endereço:

Revista HCPA
Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350
CEP 90035-903
Porto Alegre, RS, Brasil.

Todos os artigos serão avaliados por pelo menos dois revisores. Quando os revisores sugerirem modificações, os artigos serão reavaliados pelo Conselho Editorial depois da inclusão das modificações sugeridas. Quando um artigo for aceito para publicação o Conselho Editorial requisitará aos autores o envio de uma cópia em disquete da versão final do artigo em Word. O texto em versão eletrônica deverá ser digitado sem formatação (sem estilos), alinhado à esquerda e sem separação de sílabas. O disquete deve ser identificado com data, nome e telefone do autor responsável e título abreviado do artigo.

Direitos autorais

Os autores cederão à Revista HCPA os direitos autorais das colaborações aceitas para

publicação. Os autores poderão utilizar os mesmos resultados em outras publicações desde que indiquem claramente a Revista como o local da publicação original.

Uma cláusula prevendo a cessação dos direitos está incluída na Lista de Itens para Conferência da Revista HCPA, que deverá ser assinada por todos os autores e enviada juntamente com as quatro cópias da colaboração submetidas para avaliação pelo Conselho Editorial.

Página de rosto

As colaborações submetidas à Revista HCPA devem incluir uma página de rosto contendo as seguintes informações:

TÍTULO da colaboração, em português e em inglês (ou em espanhol e em inglês).

NOME completo dos autores, seguidos de credenciais e instituição a qual pertencem.

Até CINCO unitermos com tradução para o inglês. Sempre que possível, os autores devem utilizar termos conforme os tópicos listados pelo Index Medicus (MeSH - Medical Subject Headings).

Contagem do NÚMERO DE PALAVRAS do texto do artigo.

ENDEREÇO completo, telefone e correio eletrônico do autor responsável pela correspondência.

Resumo

Os artigos originais e as comunicações devem conter obrigatoriamente um resumo estruturado, com tradução para o inglês. Portanto, o resumo deve explicitar os objetivos, métodos, resultados e conclusões e deve dar ao leitor uma descrição exata do conteúdo do artigo.

Os artigos de revisão e outras

colaborações deverão apresentar resumos descritivos dos conteúdos abordados, de até 200 palavras, com tradução para o inglês. Relatos de caso deverão apresentar resumos de até 100 palavras, com tradução para inglês.

Corpo do artigo

Os artigos originais e comunicações devem seguir o formato "IMRAD", ou seja, Introdução, Materiais e Métodos, Resultados e Discussão (e, opcionalmente, Conclusões).

A introdução deve incluir o objetivo do trabalho, sua importância, a revisão da literatura pertinente e o desenvolvimento do assunto.

A seção de Materiais e Métodos deve descrever as técnicas, estatísticas e outras formas de análise empregadas, de forma que seja possível a outros autores a repetição do experimento descrito.

Os Resultados devem apresentar simplesmente, sem avaliações, os dados obtidos a partir dos experimentos descritos em Materiais e Métodos.

Na Discussão, os autores comentarão os resultados e sua relação com dados da literatura revisada e delinearão suas conclusões (a não ser em artigos em que as conclusões são apresentadas separadamente). Os aspectos novos e originais apresentados pelo artigo devem ser enfatizados. Os dados apresentados em sessões anteriores, como Introdução ou Resultados, não devem ser repetidos em detalhe na Discussão.

Agradecimentos

Uma nota de agradecimentos deve ser incluída no final do

texto sempre que relevante, por exemplo, no caso de financiamento por alguma instituição específica. Pessoas que contribuíram para a pesquisa e para o artigo, mas cuja contribuição não justifica inclusão na lista de autores, devem ser mencionadas nesta seção.

Referências bibliográficas

As referências bibliográficas devem ser usadas para identificar a fonte de conceitos, métodos e técnicas derivadas de pesquisas, estudos ou experiências anteriores já publicadas; para embasar fatos e opiniões expressadas pelos autores; e para servir como guia para os leitores interessados em conhecer mais sobre pontos específicos descritos no artigo.

As referências devem ser listadas de acordo com a ordem de citação no texto.

Dentro do texto, as citações deverão ser indicadas entre parênteses: "Vários autores (1, 4, 7) observaram...". As referências que aparecem pela primeira vez em tabelas e figuras devem ser numeradas na seqüência das referências citadas na parte do texto onde a tabela ou a figura aparecem pela primeira vez. A seguir serão exemplificados os formatos para os diversos tipos de citação.

Artigos de periódicos

Artigo padrão

Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980-3. Se o artigo tiver mais de seis autores, apenas os três primeiros nomes serão listados, seguidos de "et al.":

Parkin DM, Clayton D, Black RJ, et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br J Cancer* 1996;73:1006-12.

Organização como autor do artigo

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996;164:282-4.

Artigos sem autor

Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J* 1994;84:15.

Volume com suplemento

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994;102 Suppl 1:275-82.

Número com suplemento

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23(1 Suppl 2):89-97.

Cartas ou outros tipos especiais de artigos

Enzensberger W, Fischer PA. Metronome in Parkinson's disease [carta]. *Lancet* 1996;347:1337.

Livros e outras monografias

Autor pessoal

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Editor ou compiladores como autor

Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Capítulo de livro

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. Pp. 465-78.

Anais de congresso

Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

Artigo apresentado em congresso

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

Tese ou dissertação

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertação]. St Louis (MO): Washington Univ; 1995.

Outros tipos de materiais

Artigos de jornal

Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. *The Washington Post* 1996 Jun 21; Sect. A:3 (col 5).

Audiovisuais

HIV+/AIDS: the facts and the future [videocassete]. St Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995.

Artigos ou livros no prelo

Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med*. No prelo 1996.

Material eletrônico

Artigo de periódico em formato eletrônico

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [série online] 1995 Jan-Mar [citado 1996 Jun 5]; 1(1):[24 telas]. Disponível de: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Monografia eletrônica

CDI, clinical dermatology illustrated [monografia em CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

Tabelas

As tabelas e quadros devem ser apresentados em folhas separadas e numerados consecutivamente com números arábicos (tabela 1, tabela 2, etc.).

Todas as tabelas devem ser referidas no texto. Abreviaturas devem ser explicadas em notas, no final das tabelas. As notas devem ser indicadas com letras sobrescritas.

Figuras

Devem ser apresentados, em folhas separadas, com suas legendas, em desenho a nanquim, impressão a laser de computador, ou em fotografias que permitam boa reprodução gráfica. As figuras devem ser referidas no texto e numerados consecutivamente com números arábicos (figura 1, figura 2, etc.).

Abreviaturas

O uso de abreviaturas deve ser mínimo, porém, sempre que utilizadas, as abreviaturas devem ser introduzidas imediatamente depois do termo a ser abreviado quando este aparecer pela primeira vez no texto. Em tabelas e figuras, todas as abreviaturas devem ser definidas na legenda. O título não deve conter abreviaturas.

Experiências com seres humanos e animais

Trabalhos submetidos para avaliação pelo Conselho Editorial da Revista HCPA devem seguir os princípios relativos a experimentos com seres humanos e animais delineados nos seguintes documentos: Declaration of Helsinki; e Guiding Principles in the Care and Use of Animals (DHEW Publication, NIH, 80-23).

Além destes documentos internacionais, deverão ser seguidas as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde) e as resoluções normativas sobre pesquisa do HCPA.

A compilação destas normas foi baseada em: International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Can Med Assoc J* 1997;156(2):270-7.

LISTA DE ITENS PARA CONFERÊNCIA

Leia com cuidado as Normas para Publicação antes de completar a lista. Esta lista deve ser anexada ao artigo original e à versão revisada.

Nome do autor que recebe correspondência:

Data:

Telefone:

Fax/email:

PÁGINA DE ROSTO

- Título da colaboração;
- Nome completo dos autores, seguidos de credenciais e instituição a que pertencem;
- Endereço completo, telefone e correio eletrônico do autor que recebe as correspondências.

CORPO DO ARTIGO

- Resumos em português e inglês;
- Unitermos em português e inglês;
- Tabelas numeradas com números arábicos. Todas as abreviaturas foram explicadas em notas no final das tabelas e indicadas por letras sobrescritas;
- Figuras numeradas com números arábicos;
- O texto inclui todas as divisões principais: Introdução,

Materiais e Métodos, Resultados e Discussão (e, opcionalmente, Conclusões);

- Nenhuma abreviatura está sendo utilizada no título;
- No texto, termos abreviados são escritos por extenso na primeira vez em que aparecem, seguidos da abreviatura entre parênteses. As mesmas abreviaturas são usadas consistentemente em todo o texto, tabelas e figuras;
- Pacientes são identificados por números, não por iniciais.

REFERÊNCIAS

- Todas as referências são indicadas no texto em números arábicos, na ordem em que aparecem, entre parênteses;
- As referências foram conferidas e formatadas cuidadosamente. Os títulos de

periódicos foram abreviados conforme o Index Medicus;

- O nome de todos os autores foi listado em cada uma das referências. Quando há mais de seis autores, os três primeiros nomes foram citados, seguidos de *et al.*

FORMATO GERAL

- O manuscrito está datilografado em espaço duplo, em folhas de tamanho A4 (21 x 29,7 cm), com margens de no mínimo 2,5 cm;
- Duas cópias do texto, tabelas e figuras estão sendo enviadas à *Revista HCPA*;
- Esta lista foi preenchida, assinada por todos os autores e será enviada juntamente com as três cópias do texto e uma carta de apresentação dirigida ao Editor.

DIREITOS AUTORAIS

Ao assinar este formulário, os autores estarão cedendo os direitos autorais do artigo para a *Revista HCPA*. A republicação ou publicação resumida deste artigo é permitida desde que a *Revista* seja citada, em nota de rodapé, como fonte original de publicação. No espaço abaixo, o nome de todos os autores deve constar de forma legível. Cada autor deverá assinar e datar este formulário.

GUIDELINES FOR MANUSCRIPT SUBMISSION

Revista HCPA publishes works in the medical area. Manuscripts submitted for evaluation by the Editorial Board are accepted in Portuguese, English, or Spanish. All manuscripts will be evaluated by the Editorial Board, based on reviews by two referees.

Information regarding submission and copies of the Guidelines for Manuscript Submission can be obtained from Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brazil.

Contents of the Journal

Editorial. This section includes the Editor's comments regarding the contents of each issue, as well as the opinion of invited contributors regarding current topics or articles published in *Revista HCPA*.

Original articles. These are reports of original research presented so as to allow critical evaluation and duplication by other researchers. Articles submitted to this section can be observational, experimental, prospective or retrospective, descriptive or analytic. Manuscripts should not be longer than 3.000 words, with a total of 5 figures or tables and up to 40 references.

Special and review articles. These will be requested by the Editorial Board from invited contributors. Special articles cover current topics or topics of permanent interest, including health policies, teaching, research, extra-curricular activities, and professional issues; also, clinical papers that express the experience of a group of professionals or the personal opinion of recognized professionals; and state-of-the-art reports on various fields. Special articles are not to exceed 3.000 words, with a total of 5

figures or tables and up to 40 references.

Diagnostic images.

Images suggestive of medical conditions, with 2 to 3 images and a text of up to 20 lines.

Case studies. These describe new or unusual findings, or new insights regarding specific problems. Case studies must be succinct and are limited to a description of the facts observed. These contributions should not be longer than 2.000 words, with a total of 3 tables or figures and up to 25 references. Case studies are not a review of literature.

Grand rounds. This section will bring a selection of relevant topics previously presented in Grand Rounds at Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Letters to the Editor. Letters regarding previously published papers or topics of interest. Not to exceed two pages.

Abstracts of theses and dissertations presented at Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Brazil.

Preparation of manuscripts

Manuscripts submitted to *Revista HCPA* should follow the

Vancouver style (see *Can Med Assoc J* 1997;156(2):270-7). The Vancouver Group uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals can also be obtained at the Graduate and Research Group (GPPG) at Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Relevant details regarding this style are described in these guidelines.

Submission

Authors will send two copies of the manuscript along with a diskette containing the electronic version of the text (Word), a covering letter addressed to the Editor and a completed checklist. A copy of the checklist can be found after these instructions.

Experimental papers will only be considered if authors include a copy of the written approval by the Ethics Committee of the institution in which the study was carried out. Manuscripts should be typed double-spaced, with 1 in (2.5 cm) margins, on A4 (21 x 29.7 cm) paper. All pages must be numbered, beginning with the face page. If possible, authors should use Arial size 11 font.

Articles can be submitted in Portuguese, English, or Spanish. Collaborations should be mailed to:

GUIDELINES FOR MANUSCRIPT SUBMISSION

Revista HCPA
Grupo de Pesquisa e Pós-
Graduação
Hospital de Clínicas de Porto
Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350
Largo Eduardo Zaccaro Faraco
CEP 90035-903 Porto Alegre,
RS, Brazil

All articles will be reviewed by two referees. Articles sent back to the authors for additions will be re-evaluated by the Editorial Board prior to acceptance. After acceptance, the Editorial Board will request an electronic copy of the article. This should be sent in a 3½ inch diskette. Text should be typed in Word for Windows, minimally formatted, aligned at left, without word separation. Diskettes should be labeled with date, name and telephone number of the corresponding author and abbreviated title.

Copyright

The copyright of articles published in Revista HCPA will be held by the journal. A copy of the checklist, signed by all authors, must be attached to all submissions. Authors can use the same results in collaborations submitted to other publications, provided that a footnote on the title page of the secondary version acknowledges that the paper has been published in whole or in part and states the primary reference.

Face page

Manuscripts submitted to Revista HCPA must include a face page with the following information:
TITLE.
FULL name of all authors with credentials and institution of affiliation.
Up to FIVE key words in English

and Portuguese; the medical subject headings (MeSH) list of Index Medicus should be used. If suitable MeSH headings are not yet available for recently introduced terms, present terms may be used.
WORD COUNT for the main text.
Complete ADDRESS, telephone number, and email of the corresponding author.

Abstract

Original articles and communications must include a structured abstract, i.e., the abstract should describe objectives, methods, results, and conclusions, thus enabling readers to determine the relevance of the content of the article. Special articles and other collaborations must include descriptive abstracts of up to 200 words.

Case reports must include abstracts of up to 100 words. Abstracts must be submitted in English and Portuguese.

Body of the article

Original articles and communications must be organized according the "IMRAD" format: Introduction, Materials and Methods, Results, and Discussion.

The introduction must state the objectives of the study being described and its importance; also, a review of relevant literature and the development of the topic must be presented in the Introduction.

In Materials and Methods, authors should describe in detail procedures, statistics, and other forms of analysis employed, so as to allow duplication of the experiment being described by other authors.

Results must present, without comments, the data obtained following the experiments

described in Materials and Methods.

In the Discussion, authors will comment on the results and the relationship with data from the review of literature. Conclusions will be described in this section (unless authors include a separate Conclusions section). New and original aspects presented in the article should be emphasized. Data presented in previous sections such as Introduction and Results should not be repeated exhaustively in the Discussion.

Acknowledgments

These should be included at the end of the manuscript if relevant, e.g., to acknowledge financial support. Persons who have contributed intellectually to the work but whose contributions do not justify authorship should be named in this section.

References

References should be included to identify the source of concepts, methods, and technical procedures previously described and published; to base facts and opinions; and to guide readers interested in learning more about specific points mentioned in the article. References should be numbered consecutively in the order in which they are first mentioned in the text. Inside the text, references will appear in parentheses: "As several authors (1, 4, 7) have noted...." References which appear for the first time in tables or figures must be numbered in accordance with the sequence established by the first identification in the text of the particular table or figure.

Examples of different types of references are shown below:

Articles in journal

Standard journal article

Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980-3.

If the article has more than six authors, the first three names should be cited followed by "et al.":

Parkin DM, Clayton D, Black RJ, et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br J Cancer* 1996;73:1006-12.

Organization as author:

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996;164:282-4.

No author given

Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J* 1994;84:15.

Volume with supplement

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994;102 Suppl 1:275-82.

Issue with supplement

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23(1 Suppl 2):89-97.

Letters and other special articles

Enzensberger W, Fischer PA. Metronome in Parkinson's

disease [letter]. *Lancet* 1996;347:1337.

Books and other monographs

Personal author(s)

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Editor(s), compiler(s) as author(s)

Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Chapter in a book

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. Pp. 465-78.

Conference proceedings

Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

Conference paper

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

Dissertation

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St

Louis (MO): Washington Univ; 1995.

Other published materials

Newspaper article

Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. *The Washington Post* 1996 Jun 21; Sect. A:3 (col 5).

Audiovisual material

HIV+/AIDS: the facts and the future [videocassette]. St Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995.

Forthcoming publications

Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med*. In press 1996.

Electronic material

Journal article in electronic format

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1(1):[24 screens]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Monograph in electronic format

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

Tables

Tables should be typed on separate pages and numbered consecutively using Arabic numerals (table 1, table 2, etc.). All tables must be mentioned in the text. Abbreviations should be explained in footnotes at the end of the table. For footnotes, use superscript letters.

GUIDELINES FOR MANUSCRIPT SUBMISSION

Figures

Should be submitted with their legends on separate pages. Figures should be professionally drawn or printed on a laser printer. All figures must be cited in the text and numbered consecutively using Arabic numerals (figure 1, figure 2, etc.).

Abbreviations

Abbreviations should be avoided. However, if used, they

should be introduced in parentheses immediately after the term they stand for, when it appears in the text for the first time. The title should not contain abbreviations. In tables and figures, all abbreviations should be defined in footnotes or in the legend.

Human and animal experiments

Authors should follow the Declaration of Helsinki and the

Guiding Principles in the Care and Use of Animals (DHEW Publication, NIH, 80-23). The editors have the right not to accept papers if the principles described in these documents are not respected.

Compilation of these guidelines was based on: International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Can Med Assoc J* 1997;156(2):270-7.

CHECKLIST

Please read the guidelines for manuscript submission before completing this list. Attach the completed list to the original manuscript and to the revised version.

Corresponding author:

Date:

Telephone:

Fax/email:

FACE PAGE

- Title of the article;
- Full names of all authors, with credentials and institutional affiliation;
- Full address, telephone and email of corresponding author.

BODY OF THE ARTICLE

- Abstract and key-words in English and Portuguese;
- Tables are numbered with Arabic numerals. All abbreviations have been explained in notes at the end of the table and indicated with superscript letters;
- Figures are numbered with Arabic numerals;

- The text is organized according to the IMRAD style;
- There are no abbreviations in the title or summary;
- In the text, terms to be abbreviated are written out the first time they appear, followed by abbreviation in parentheses. The same abbreviations are used consistently throughout the article, and in the tables and figures;
- Patients are identified by numbers, not by initials.

REFERENCES

- All citations are indicated in the text with Arabic numerals, in order of appearance;
- References were checked and carefully formatted. Titles of

journals were abbreviated according to the Index Medicus;

- The names of all authors were listed in each reference. When there are more than six authors, the six three names have been listed, followed by *et al.*

GENERAL FORMAT

- The manuscript is typed double-spaced on A4 (21 x 29.7 cm) pages with 2.5 cm margins;
- Two copies of the text, tables and figures are being sent to *Revista HCPA*;
- This list was completed and signed by all authors, and will be included with the copies of the manuscript and a covering letter addressed to the Editor.

COPYRIGHT

When signing this form authors will be transferring copyrights to *Revista HCPA*. Authors are allowed to resubmit or submit a condensed version of this same article to other publications, provided that a footnote on the title page of the secondary version acknowledges that the paper has been published previously and states the primary reference. Below, please write the names of all authors. Each author must sign and date this form.

ÍNDICE REMISSIVO 2004

ÍNDICE DE ASSUNTO

Rev HCPA 2004;24(1)

Ampola hepatopancreática p. 13
Anemia ferropriva p. 37
Carcinoma de células escamosas p. 35
Carcinoma verrucoso p. 35
Cardiologia p. 18
Condiloma acuminado p. 35
Criança p. 5, 31
Defesa da criança e do adolescente p. 5
Diagnóstico por imagem p. 31
Dispareunia p. 32
Displasia fibrosa polioestótica p. 31
Divulgação p. 3
Doença celíaca p. 37
Doenças cardiovasculares (especialidades) p. 18
Dor pélvica p. 32
Hipertensão p. 18
Hospitais pediátricos p. 5
Hospital de Clínicas de Porto Alegre p. 5, 13
Icterícia obstrutiva p. 13
Imagem por ressonância magnética p. 31
Influenza p. 25
Menorragia p. 37
Mesotelioma cístico p. 32
Neoplasias pancreáticas p. 13
Oncologia p. 35
Pâncreas p. 13
Papillomavírus humano p. 35
Pericardite p. 25
Pesquisa p. 3
Pré-escolar p. 5
Prevenção e controle p. 18
Pseudo-hipoparatiroidismo p. 31
Relato de caso p. 32
Revisão de literatura p. 25
Revisores p. 3
Tempo de internação p. 5
Vacina contra Influenza p. 25
Vias biliares p. 13
Vipoma p. 37

Rev HCPA 2004;24(2-3)

Adolescente p. 45
AIDS p. 18
Aneurisma p. 62
Artéria mesentérica superior p. 62
Arteriosclerose coronária/prevenção p. 45
Boca p. 5
Diabetes melito p. 20
Diabetes melito tipo II p. 51
Doenças cardiovasculares p. 38
Esofagite p. 65
Estadiamento de neoplasias p. 5
Exercício p. 20
Glicose p. 51
HCPA p. 10
Hematêmese p. 65
Hiperlipidemia p. 45
HIV p. 18
Hospital de Clínicas de Porto Alegre p. 10
Ilhotas de Langerhaus p. 13
Linfoma não Hodgkin p. 18
Lipoproteínas p. 45
Menopausa p. 38
Neoplasias bucais p. 5
Parada cardíaca p. 65, 70
Pediatria p. 10
Radioterapia p. 5
Refluxo gastroesofágico p. 65
Resistência à insulina p. 20
Ressuscitação cardiopulmonar p. 70
Síndrome de Cushing p. 60
Síndrome de Imunodeficiência Adquirida p. 18
Sistema de notificação de reações adversas a medicamentos p. 10
Suporte vital cardíaco avançado p. 70
Terapia de reposição hormonal p. 38
Trombose p. 38
Vigilância sanitária p. 10

ÍNDICE DE AUTOR

Rev HCPA 2004;24(1)

Appel, Márcia p. 35
Backes, Ariane Nadia p. 13
Bersch, Vivian Pierri p. 13
Bôer, Saskia C. de p. 31, 37
Capp, Edison p. 32, 35
Castro, José Augusto Sisson de p. 31
Cerski, Carlos Thadeu p. 37
Cerski, Marcelle R. p. 37
Coelho, Samaira Prado p. 37
Comaru, Talitha p. 5
Corleta, Helena von Eye p. 32
Costa, Mario Sérgio Borges da p. 13
Czepielewski, Mauro p. 31
Elnecape, Regina Helena p. 31
Fuchs, Flavio Danni p. 18
Furlanetto, Tânia W. p. 37
Goldani, Marcelo p. 5
Gross, Jorge Luiz p. 31
Gus, Miguel p. 18
Jeffman, Marcelo p. 37
Kömlös, Márcia p. 32
Lopes, Maria Francisca p. 32
Monego, Heleusa p. 35
Nunes, Paulo Eduardo p. 37
Osvaldt, Alessandro Bersch p. 13
Pütten, Antônio p. 35
Reis, Ricardo dos p. 35
Rivoire, Waldemar Augusto p. 35
Rohde, Luiz p. 13
Schuch, Tiago p. 31
Silva, Brenda Oliveira da p. 31
Silveiro, Sandra Pinho p. 3, 31
Van, Gustavo Fornari p. 13
Viana, Luciana Verçoza p. 31
Wendt, Luiz Roberto Rigo p. 13
Zanettini, Jacira Pisani p. 25
Zanettini, João Otavio p. 25
Zanettini, Marco Túlio p. 25
Zilz, Cristiane Kopacek p. 31

Rev HCPA 2004;24(2-3)

Azevedo, Sérgio Jobim de p. 18
Bohrer, Paula Luce p. 5
Bolson, Patrícia Borchardt p. 60
Brauner, Janete Salles p. 70
Cabistani, Nêmora Moraes p. 45
Campagnolo, N. p. 62
Campagnolo, Nicole p. 51, 60
Canani, Luís Henrique p. 51
Cassol, Lina Barbosa p. 18
Cerski, Marcelle R. p. 65
Dallapicola, Pablo Folha p. 51
Freitas, Valéria Centeno de p. 38
Friedman, Gilberto p. 65
Furlanetto, Tania W. p. 65
Gedoz, Luhana p. 5
Gross, Jorge Luiz p. 51, 60
Heineck, Isabela p. 10
Jacoby, Thalita p. 10
Luz, Letícia P. p. 65
Manfrói, Waldomiro Carlos p. 28
Manfroi, Waldomiro Carlos p. 38, 45
Murussi, Nádia p. 51
Paganella, R.B. p. 62
Pereira, A. H. p. 62
Ribeiro, Jorge Pinto p. 28
Rosa, Lauro Gilberto Nunes da p. 5
Schuch, Tiago p. 60
Silva, Brenda Oliveira da p. 60
Silva, Carlos Alberto da p. 28
Silveiro, Sandra Pinho p. 3, 51
Stapenhorst, C.M. p. 62
Torres, Marco R. p. 38
Veiga, Roberta Pereira p. 10
Vieira, Silvia Regina Rios p. 70

ANÚNCIO