

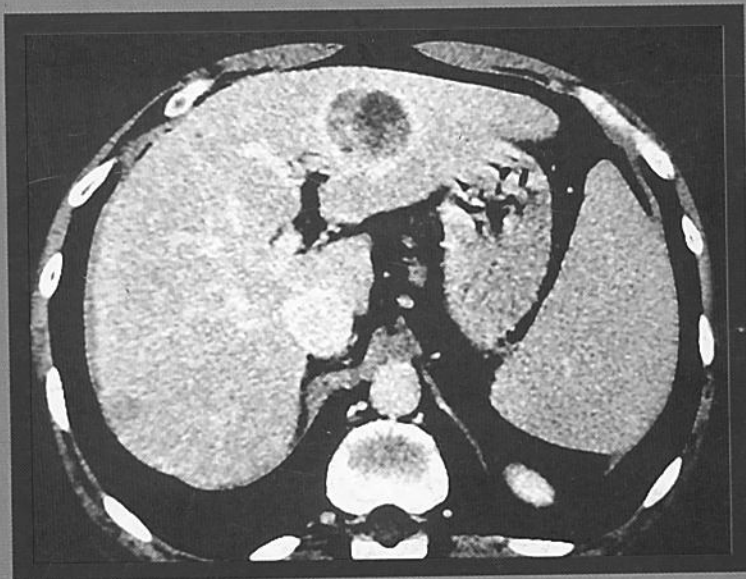
HURREVISTA

REVISTA DE MEDICINA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE JUIZ DE FORA

ISSN 0103-3123

Volume 30 (2-3)

Mai - Dez/2004



Support

1000 médicos.
Sua saúde em
primeiro plano.

 **unimed**

UNIMED. SEU PLANO SUA VIDA.

www.unimedff.com.br

Índice

Editoriais

CARCINOMA HEPATOCELULAR: UM PERMANENTE DESAFIO <i>AFM Souza, JMF Chebli</i>	5
--	---

Artigos originais

ATRESIA DE ESÔFAGO – ANÁLISE DE 28 CASOS OPERADOS <i>CC Chagas, MC Silva, HT Francisco, KCC Paiva, RW Diniz, ESF Araújo, MM Abreu, JB Mano</i>	8
---	---

TRATAMENTO DAS LESÕES POLIPOIDES DA VESÍCULA BILIAR. TECENDO CONSIDERAÇÕES SOBRE O TEMA <i>CL Rena, AA Barra, LAL Xavier, RL Rena, RL Rena</i>	13
---	----

ÚLCERAS DE PERNA: TRATAMENTO E CICATRIZAÇÃO <i>SC Soares, IB Cursi, FF Andrade, EM Campos, MTF Carvalho, JC Netto, NT Foss, MAC Frade</i>	17
--	----

CÂNCER DE PRÓSTATA. ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DE 49 PACIENTES ATENDIDOS NO INSTITUTO ONCOLÓGICO DE JUIZ DE FORA <i>JAC Neto, MT Sirimarco, FG Figueiredo, FG Benicá, GA Silva, LR Caldas, MA Garcia, RM Souza, CM Barral</i>	20
--	----

Artigos de Revisão

DIAGNÓSTICO DE PNEUMONIA ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MÊCANICA <i>BV Pinheiro, EP Gomes, SPS Pinto, JCA Oliveira</i>	24
---	----

ABORDAGEM DO HEPATOCARCINOMA NA CIRROSE: ANÁLISE DOS ESCORES, ÍNDICES E CLASSIFICAÇÕES <i>BV Pinheiro, EP Gomes, SPS Pinto, JCA Oliveira</i>	27
---	----

MANEJO DE VIAS AÉREAS <i>VLR Vieira, FAD Vieira, CCA Leite, CFM Pimentel, TG Pereira</i>	35
---	----

HEMORRAGIA DIGESTIVA BAIXA EM CRIANÇA <i>CMN Paula, LEVVC Ferreira, PB Gomes</i>	40
---	----

PNEUMONIAS AGUDAS NA INFÂNCIA <i>CC Sant'Anna</i>	45
--	----

BIOLOGIA MOLECULAR DO CÂNCER DO COLO UTERINO <i>EM Guilherme, RVC Assis, AM Gollner, SMN Cupolilo, DG Drumond, JCA Júnior, VR Vidal</i>	49
--	----

EVOLUÇÃO DAS POLÍTICAS PÚBLICAS DE SAÚDE NO BRASIL, DA CONSTITUIÇÃO DE 1988 À NOAS/SUS 2002 <i>CAM Júnior</i>	57
--	----

CERATODERMIA PALMO-PLANTAR PONTUADA: REVISÃO, CLASSIFICAÇÃO E SÉRIE DE CASOS <i>RRL Rostey, AGMartins, IB Cursi, MT F Carvalho, AGamonal</i>	63
---	----

MANIFESTAÇÕES ESQUELÉTICAS DA ANEMIA FALCIFORME <i>A Atalla, MA Pimentel, VMRibeiro, AEH Neto, RV Bastos, RR Gomes, MAS Paes, AA Cap</i>	70
---	----

Relato de caso

LEIOMIOSSARCOMA PRIMÁRIO DE VAGINA

LJ Vieira, RR Freitas, AF Oliveira, RVC Assis, EA Cugola, SMCR Costa

74

MELANOMA DE VULVA

LJ Vieira, AF Oliveira, RR Freitas, FJ Vieira, SMCR Costa

76

Curso Continuoado em Bioestatísticas e Epidemiologia

MEDIDAS DE VARIAÇÃO INTER-OBSERVADOR: REPRODUTIBILIDADE NO CONTEXTO CLÍNICO

RR Bastos

79

Curso Continuoado de Cooperativismo Médico

POR UM COOPERATIVISMO MÉDICO BASEADO EM EVIDÊNCIAS

HCBorges, NJ Abrão, CRV Almeida

82

Seção de Educação Médica continuada

DECISÕES CLÍNICAS - 2

RR Bastos

87

Exames Complementares

LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO - TÉCNICAS DE COLETAS E ASPECTOS DIAGNÓSTICOS

CEAP Silva, FJB Leite, TC Vale, NS Baptista, BMB Leite

91

Expediente



HU REVISTA - REVISTA MÉDICA DO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO - FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA - UFJF

REITORA

Maria Margarida Martins Salomão

VICE-REITOR

Paulo Ferreira Pinto

DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA

José Olindo Duarte Ferreira

DIRETOR DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

Jorge Baldi

DIRETOR DO CENTRO DE ESTUDOS

Aécio Flávio Meirelles de Souza

COORDENAÇÃO EDITORIAL

(CO-ORDINATION-IN-CHIEF)

Lincoln Eduardo Villela V. de C. Ferreira

COORDENADORES ASSOCIADOS

(ASSOCIATE CO-ORDINATORS)

Bruno do Valle Pinheiro (Unidade de terapia intensiva); Denise Gaspardete Drumond (Ginecologia-obstetrícia); Oscarina da Silva Ezequiel (Pediatría); José Francisco Nunes Pereira das Neves (Anestesiologia); Júlio Maria da Fonseca Chebli (Emergências médicas); Raimunda Violante Campos de Assis (Patologia); Ricardo Rocha Bastos (Educação médica continuada); Ronaldo Rocha Bastos (Estatística - epidemiologia); Pedro Gaburri (Editoriais e normas técnicas); Cléber Soares Júnior (Informativos médicos); Edmilton Pereira de Almeida (Cirurgia); Aloísio Carlos Couri Gamonal (Dermatologia).

CONSELHO EDITORIAL (EDITORIAL BOARD)

Giovani Alves Monteiro (JF), Itagyba Martins Miranda Chaves (JF), José Mariano Soares Moraes (JF), Marildo A. Gouveia (RJ), Luiz Eduardo Imbelloni (RJ)/ anesthesiologistas; Wilson Coelho Pereira Filho, José Dondici Filho (JF), Hélio Lima de Brito Júnior (JF), Marcos Peralva (JF)/ cardiologistas; Andy Petroianu (BH), Alcino Lázaro da Silva (BH), Carlos Augusto Gomes (JF), Jorge Montessi (JF), José Antônio Chehuen Neto (JF), Rodrigo Peixoto (JF), Fernando Vidigal (JF), Alexandre Ferreira Oliveira (JF), Raimundo Bechara (JF), Humberto Lopes (JF), Fernando Marcos Mattioli (JF)/ cirurgiões; Célio Carneiro Chagas (JF), Cicero Lima Rena (JF)/ cirurgiões pediátricos; Rodolfo Vieira Valverde (JF)/ dermatologista; Mônica Barros Costa (JF)/ endocrinologista; Angelo Paulo Ferrari Júnior (SP), Gustavo Andrade de Paula (SP)/ endoscopistas; Luiz Carlos Bertges (JF)/ endoscopista e cirurgião laparoscopista; Sônia Maria Dias (JF)/ enfermeira; Antônio Carlos Santana Castro (BH)/ experimentalista; Luiz Carneiro D'Albuquerque (SP), Aécio Flávio Meirelles de Souza (JF), Adávio de Oliveira e Silva (SP), Dulce Reis Guarita (SP), Sender Jankiel Miszputen (SP)/ gastroenterologistas; Josélio Vitoi Rosa (JF), Homero Gonçalves Júnior (JF), Juliano M. Oliveira, Dimas Augusto Carvalho de Araújo (JF)/ ginecologistas obstetras; Angelo Atalla (JF), Marcos A. Pimentel (JF), Ricardo Villela Bastos (JF)/ hematologistas; Ronald Kleinsorge Roland (JF), Rosângela Maria de Castro Cunha (JF), Guido Carlos Levi (SP), João Silva de Mendonça (SP)/ infectologistas; Evandro Tomasco de Abreu (JF)/ medicina preventiva; Murilo Gomes de Oliveira (JF)/ microbiologista; Álvaro Pacheco e Silva (SP), Sérgio Antônio Draibe (SP), Luiz Carlos Ferreira de Andrade (JF), Rogério Baumgratz (JF), Marcus Gomes Bastos (JF)/ nefrologistas; Leopoldo Antônio Pires (JF), Gláucio Mendes Franco (JF)/ neurologistas; Wilson Benini Guércio (JF)/ otorrinolaringologista; Angela Maria Gollner (JF), Raul

Fernando Binato Lamin (JF)/ patologistas; Adauto Barros Amim (JF), Marta Duarte (JF), João Manuel de Almeida Alves (JF)/ pediatras; Hélio Romaldini (SP), Oswaldo Shigueomi Beppu (SP), Júlio César Abreu de Oliveira (JF)/ pneumologistas; Adilson Fonseca Barros (JF)/ psiquiatra; Antônio Scafuto Scotton (JF), Rafael Fraga (JF)/ reumatologistas.

Artigos publicados na HU REVISTA são indexados no Index Medicus Latino Americano - LILACS e no Índice de Revistas Latino-americanas em Ciências - Periódica.

PROGRAMAÇÃO E DIAGRAMAÇÃO

Support Comunicação (32) 3216-2957

COORDENAÇÃO GRÁFICA

Helena da Motta Salles

IMPRESSÃO

Gráfica Central

FOTOGRAFIA DA CAPA

Dr. Cláudio Prata Ramos

DISTRIBUIÇÃO

Editora UFJF - Prédio da Biblioteca Central
Campus Universitário
Juiz de Fora/MG - CEP: 36036-330

TAXA ASSINATURA ANUAL (3 NÚMEROS)

Estudantes	R\$ 25,00
Médicos/prof. de saúde	R\$ 40,00
Instituições	R\$ 60,00
Despesas postais:	R\$ 15,00

Fundação HU - Centro de Estudos
Rua Catulo Breviglieri, s/nº - bairro Santa Catarina
Juiz de Fora/MG - CEP: 36.036-110
Tel.: (32) 3229-3067 - FAX: (32) 3229-3060

A HU Revista é produzida pelo Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora sendo indexada no LILACS (INDEX MEDICUS LATINO AMERICANO) e no ÍNDICE DE REVISTAS LATINO-AMERICANAS EM CIÊNCIAS.

Esta publicação tem por objetivo a divulgação de trabalhos que contribuam para o progresso da Medicina. Apesar de ser um importante instrumento de estímulo à pesquisa para os docentes, médicos e alunos de nossa comunidade, a HU Revista está aberta a toda a comunidade científica nacional e internacional, desde que o tema se refira a saúde e o artigo obedeaça as normas técnicas para publicação.

Serão publicados todos os artigos enviados ao Centro de Estudos do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, desde que aceitos pelo Conselho Editorial e que não tenham sido previamente publicados e nem o venham a ser, simultaneamente, em outros periódicos. Serão aceitos artigos escritos na língua portuguesa. A critério do Conselho Editorial, poderão ser considerados manuscritos em língua inglesa e castelhana. A HU Revista adota as regras da *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* emitidas pelo *International Committee for Medical Journal Editors*, disponível na Internet (<http://www.icmje.org>).

Conteúdo da HU Revista

1 - Artigos Originais

Os artigos de pesquisa clínica e/ou experimental deverão receber aprovação da Pesquisa pelo Conselho de Ética do Hospital, serviço ou Instituição onde a mesma houver sido realizada. Deverão conter os seguintes itens: Resumo (e palavras-chave), Introdução, Objetivo, Material ou Casuística e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusão, Referências Bibliográficas e Summary (acompanhado de key words) e o título em inglês.

Introdução – deve ser apresentada uma revisão da literatura, explicando a importância do tema e ressaltando a(s) questão(ões) que o estudo pretende responder.

Objetivo – qual a(s) pergunta(s) que o estudo visa responder.

Material ou Casuística e Métodos – deverá conter: 1) descrição da amostra utilizada; 2) mencionar se há consentimento informado; 3) indicação dos métodos, aparelhos e procedimentos utilizados, de modo a permitir a reprodução dos resultados; 4) breve descrição e referências de métodos publicados mas não conhecidos amplamente; 5) descrição de métodos novos ou modificados; 6) caso utilizada, referir a análise estatística empregada e os programas empregados.

Resultados – nos quais devem ser apresentados os resultados em forma de texto, tabelas e ilustrações; é aconselhável evitar repetição excessiva de dados, seja em tabelas ou ilustrações bem como no texto. No texto, números menores que 10 serão expressos por extenso; a partir de 10, o serão em algarismos arábicos.

Discussão – devem ser destacados: a) os aspectos originais e importantes da publicação, evitando-se repetir dados já citados anteriormente; b) a importância e as limitações dos achados, confrontadas com dados da literatura; c) a ligação das conclusões com os objetivos da Pesquisa; d) as conclusões alcançadas pelo estudo.

Referências – as referências bibliográficas devem ser numeradas na ordem em que são citadas no texto, seguindo as regras do *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* – <http://www.icmje.org>. Alguns exemplos mais comuns são apresentados a seguir.

Exemplos:

1 - Artigo padrão em periódico (devem ser listados todos os autores; se houver mais de seis, citar os seis primeiros, seguidos por et al): Andrade LCF, Bastos MG, Almeida EC, Vieira PAP, Fajardo dos Reis M, Scotton AS. Lupus eritematoso sistêmico

familiar. HU-Revista 2003; 29: 480-482.

2 - Autor Institucional: NHI Consensus Development Panel on Helicobacter Pylori in Peptic Ulcer Disease. Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. JAMA 1994; 272:65-9

3 - Livro com autor(es) responsável (is) por todo o conteúdo: Sherlock S, Dooley J. Diseases of the Liver and Biliary System. 11ª ed. Londres: Blackwell Science, 2002.

4 - Livro com editor (es) com autor (es): Magrath I, editor. The non-Hodgkin's Lymphomas. 2ª ed. Londres: Arnold, 1977.

5 - Capítulo de livro:

Meirelles de Souza AF, Ornellas AT, Gaburri PD, Castro Ferreira LEVV, Chebli JMF. Fígado e drogas. In: Dani R. Gastroenterologia Essencial, 2ª ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2001:583-599.

6 – Teses:

Chebli, JMF. Papel dos micro-cristais biliares no diagnóstico da pancreatite aguda idiopática. São Paulo, 1996. (Tese-Doutorado – Universidade Federal de São Paulo).

Os títulos dos periódicos devem ser abreviados de acordo com o *Index Medicus (List of Journals Indexed)*. Caso o periódico não conste da lista, seu nome deve ser escrito por extenso.

Tabelas – Devem apresentar um título sucinto, com itens explicativos dispostos em seu pé e numerados em seqüência com algarismos arábicos.

Figuras – Serão aceitas figuras em preto e branco. Figuras coloridas poderão ser publicadas quando essenciais para o conteúdo científico do trabalho, ficando o ônus de sua publicação para aos autores.

2 - Editoriais

Destinam-se à apresentação de temas de natureza polêmica, atual e de impacto, nos quais os editores da HU-Revista observem a necessidade de divulgar, de forma sintética, a visão dos editores, abordando ou não artigos publicados na HU-Revista. Serão escritos pelos editores e/ ou membros do Conselho Editorial ou mediante convite, por outros especialistas.

3 - Artigos de Revisão

Somente serão aceitos quando a convite dos editores da publicação e fizerem parte da linha de pesquisa do autor, comprovada pela presença de artigos originais na bibliografia e citados no texto.

4 - Relato de Caso

Deverão receber aprovação pelo Conselho de Ética do Hospital, serviço ou Instituição onde houver sido realizado.

Devem ser objetivos e precisos e conter, no máximo, 1500 palavras, contendo os seguintes itens: 1) Resumo (e palavras-chaves) e Summary (e Key words); 2) Introdução; 3) Descrição objetiva; 4) Discussão; 5) Conclusões; 6) Referências bibliográficas.

5 - Cartas ao Editor

Cartas encaminhadas ao(s) editor(es) serão consideradas para publicação se promoverem discussão intelectual sobre determinado artigo de publicação recente da HU-REVISTA. Devem conter título informativo e, no máximo, 500 palavras. Se aceita, uma cópia será enviada ao autor do trabalho que suscitou a discussão, com convite para submeter uma réplica que será publicada junto com a carta.

6 - Conflito de Interesses

De acordo com determinação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (RDC 102/2000) e do Conselho Nacional de Saúde (196/96), o(s) autor (es) deve(rão) tornar explícito, por meio de formulário próprio (Divulgação de potencial conflito de interesses), qualquer potencial conflito de interesse relacionado ao artigo submetido. A presente exigência visa informar sobre relações profissionais e/ou financeiras (como patrocínios e participação societária) com agentes financeiros relacionados aos produtos farmacêuticos ou equipamentos envolvidos no artigo, os quais podem, teoricamente, influenciar

as interpretações deste. A declaração da existência ou não de conflito de interesses deverá estar ao final de todos os artigos publicados.

7 - Bioética de experimentos com seres humanos

Experimentos envolvendo seres humanos devem seguir resolução específica do Conselho Nacional de Saúde (196/96), disponível no site (<http://conselho.saude.gov.br/docs/Resoluções/Reso/96de96.doc>), com a assinatura de um termo de consentimento informado e a proteção da privacidade dos voluntários.

8 - Bioética de experimentos com animais

Experimentos envolvendo animais devem seguir resoluções específicas (Lei 6.638, de 8/05/1979, e Decreto 24.645, de 10/07/1934).

9 - Ensaios clínicos

Artigos que possuam resultados de ensaios clínicos deverão possibilitar todas as informações necessárias à sua adequada avaliação, conforme previamente estabelecido. Os autores deverão referir-se ao "CONSORT" (www.consort.statement.org).

10 - Revisão pelos pares

Todos os artigos encaminhados para publicação serão avaliados por dois revisores, os quais emitirão parecer fundamentado, que servirá para o(s) editor(es) decidir(em) sobre sua aceitação. Os critérios de avaliação incluem originalidade, contribuição para a área de conhecimento, adequação metodológica, clareza e atualidade. Os artigos aprovados poderão sofrer revisões editoriais para facilitar sua clareza e entendimento sem alterar seu conteúdo.

11 - Direitos autorais

Os Editores, bem como a Instituição responsável pela edição da HU-Revista não são responsáveis pelas opiniões emitidas pelos autores de quaisquer artigos publicados, tornando-se os mesmos propriedade permanente do Centro de Estudos do Hospital Universitário, não podendo ser publicados por qualquer outro meio, total ou parcialmente. Aceito o artigo, a HU-REVISTA passa a deter os direitos autorais do material. Todos os autores dos artigos submetidos à HU-REVISTA devem encaminhar um Termo de Transferência de Direitos Autorais. Como enviar o artigo

O(s) autor(es) deve(m) encaminhar:

- Carta de apresentação assinada por todos os autores, contendo: 1) informação sobre submissão prévia ou dupla ou submissão de qualquer parte do artigo atual; 2)

declaração de relações, financeiras ou não, que possam levar a conflito de interesses; 3) declaração de que o artigo foi lido e aprovado por todos os co-autores e que os critérios necessários para a declaração de autoria (consultar *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*) foram alcançados por todos os autores e que cada um afirma que os dados do manuscrito são verdadeiros; 4) nome, endereço, telefone e e-mail do autor para correspondência; ele será o responsável pela comunicação com os outros autores a respeito de revisões e provas gráficas.

- Termo de Divulgação de Potencial Conflito de Interesses.

- Termo de Transferência de Direitos Autorais.

- Três cópias do artigo, digitado em espaço duplo, impressas em papel tamanho A4 em somente um dos lados, com margens de 2,5 cm e numerando as páginas no canto superior direito; as legendas das figuras, as figuras propriamente ditas e as tabelas devem vir ao final, anexadas a cada cópia; assinalar no texto os locais adequados para a inserção de figuras e tabelas, com a expressão "entra figura ou tabela nº".

- Três conjuntos de figuras em cópia fotográfica brilhante.

- um disquete de 3,5" contendo somente um arquivo de texto, correspondente ao artigo, e os arquivos correspondentes a fotos ou figuras.

Como preparar o disquete

- disquete formatado compatível com IBM/PC;

- usar editor de texto Microsoft Word para Windows;

- o arquivo de texto deve conter somente o texto, da página inicial até as referências e tabelas;

- as figuras não devem ser incluídas no arquivo de texto;

- gravar no disquete a versão do artigo, idêntica à versão impressa;

- etiquetar o disquete, informando o nome do artigo e do 1º autor.

A submissão do artigo pelo correio eletrônico (e-mail) possibilita maior agilidade no procedimento de revisão. Para isso, será necessário o envio dos arquivos contendo o texto e as figuras para o e-mail da HU-REVISTA – hurevista@hufjf.ufjf.br ged@fmg.org.br

Uma Página Título, em arquivo separado, deverá ser incluída, contendo o título do artigo, identificação dos autores e sua afiliação, acompanhada dos endereços convencional e eletrônico do autor responsável pelo envio das cópias e do disquete. O artigo deverá ser enviado em anexo no formato Word para Windows, junto com as figuras em arquivos nos formatos jpg ou tif como *attachment*.

ERRATA

DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE: RELATO DE CASO

Gomes, JM.; Netto, LA; Lopes, ECRL; Gouvêa, ED; Gargiulo, AA. Serviço de Pediatria - Hospital Universitário - UFJF

A distrofia muscular de Duchenne é uma doença neuromuscular hereditária, incidindo em 1:3600 meninos nascidos vivos. É herança recessiva ligado ao X.

ID: CASS, 5 anos, masculino, natural e residente em Juiz de Fora.

QP: "Não corre, não sobe escadas, lento para fazer as coisas."

HDA: Mãe relata que, desde o nascimento, criança apresentava um diferencial de desenvolvimento em relação a irmã gêmea, expressando atraso na apresentação dos marcos do desenvolvimento motor. As manifestações iniciaram-se por volta de 1 ano de idade, apresentando deambulação espontânea com 1 ano e 6 meses, porém com dificuldade que permanece até hoje. HPP: Rinite alérgica, asma. Duas internações por crise asmática e pneumonia.

HFam: Avô materno e irmão asmáticos. Mãe e irmã investigadas sobre o estado de portadoras, não apresentando alterações enzimáticas.

HGest: Cesárea, gestação gemelar bivitelina, 37 semanas. PN: 2670g. Comp: 47,5cm.

Ao exame: Corado, hidratado, acianótico, anictérico, afebril.

ACV: RCR2T, BNF, FC: 90 bpm, sem sopros.

AR: MV presente, ARA, eupnéico.

Abdome: plano, normotenso, RHA+, sem megalias ou massas, indolor.

MMII: hipertrofia de panturrilhas.

SNC: Marcha de membros inferiores em abdução e rotação externa. Base alargada, desabamento do arco longitudinal. Padrão que se exacerba ao esforço. Levanta-se, quando ao chão, galgando sobre si mesmo (Sinal de Gowers).

Parecer psicológico: desempenho adequado para a faixa etária. Os exames revelaram: TGO: 311U/l, TGP: 293U/l, CK: 27600U/l, aldolase: 205 /ml, LDH: 4123U/l.

Biópsia de tecido muscular: evidenciou atrofia intensa das fibras com grande variação de tamanho e envolvidas por abundante tecido conjuntivo endomisial e perimisial. Observou-se ainda fibras em degeneração (necrose/fagocitose) e poucas em regeneração (fibras basófilas com núcleos aumentados, nucléolos evidentes e centralizados). Infiltração gordurosa perimisial, sem infiltrado inflamatório.

O objetivo da apresentação desse caso é relatar uma das categorias de Distrofias Musculares, atentando-se para o diagnóstico diferencial que inclui: Distrofia Muscular de Becker, Síndromes de Cintura, Hipotonia Benigna da Infância, Distrofia Muscular Congênita que são doenças que podem ser graves ao nascimento ou levar a morte precoce, geralmente por insuficiência respiratória ou cardíaca intratável.

CARCINOMA HEPATOCELULAR: UM PERMANENTE DESAFIO

O carcinoma hepatocelular (CHC) é a quinta neoplasia maligna mais comum no mundo, com um número estimado de 500 mil a 1 milhão de casos novos diagnosticados anualmente, sendo a sua incidência anual muito semelhante à sua taxa de mortalidade.¹ Embora 20% do CHC se instale em fígado sadio ou, mais raramente, sobre um adenoma hepático, ele tem como principal condição pré-neoplásica a cirrose hepática, sendo atualmente a maior causa de óbito entre esses pacientes.² Os principais fatores de risco são à doença hepática pelos vírus B e C, a ingestão de etanol, a hemocromatose, a aflotoxina B₁ e a própria cirrose de maneira geral. No Brasil, o vírus C é o principal responsável pelo CHC nos grandes

centros urbanos do Sul e Sudeste, enquanto o vírus B é o principal fator no estado do Espírito Santo.³ O prognóstico do CHC é em geral sombrio, e depende essencialmente do estado do seu diagnóstico e da gravidade da doença hepática. Desse modo, a prevenção, diagnóstico e tratamento das formas tumorais precoces representa atualmente um desafio permanente.

A prevenção da doença hepática crônica é de suma importância e isso tem sido demonstrado através da vacinação para hepatite B na África e na Ásia. Da mesma forma, a prevenção e cura da hepatite crônica pelo vírus C (HCV) têm influenciado positivamente na diminuição de incidência do CHC. Assim, o uso prolongado de Interferon e Ribavirina tem sido proposto para pacientes cirróticos HCV+ como forma preventiva de aparecimento do CHC.^{4,5} Em pacientes com cirrose hepática estabelecida, a média anual de incidência do CHC é 3 a 4%. Desse modo, propõe-se nesses pacientes, um acompanhamento médico cuidadoso a fim de que se possa diagnosticar o CHC precocemente, de forma que teoricamente o tumor possa ser curado. Atualmente, isso é feito pela dosagem sistemática de marcadores séricos associados aos exames de imagem. Vários marcadores séricos tumorais do CHC têm sido propostos, mas a dosagem de alfa-fetoproteína (AFP) é o mais utilizado. A AFP é intermitentemente elevada em pacientes cirróticos e apresenta sensibilidade e especificidade baixas, sendo raramente elevada em portadores de CHC de pequeno tamanho. Sua sensibilidade melhora quando encontrada em títulos altos, maiores de 400ng/ml, devendo, no entanto, ser valorizada também quando apresentar valores séricos crescentemente elevados. Ela apresenta valores altos, mas inferiores a 200 ng/ml em outras situações, tais como: gravidez, hepatites agudas, tumores biliares, gástricos, pancreáticos, mieloma e leucemias. Outros marcadores tumorais, como a dosagem da fração L3 da AFP, que permitiria diagnosticar os pequenos CHC precocemente, a PIVKA-II ou a gama-carboxy-protrombina, muito utilizadas no Japão, estão ainda em fase de melhor interpretação.⁶

O exame de imagem, rotineiramente utilizado no protocolo de detecção precoce do CHC, é a ultra-sonografia abdominal (USG), realizada, em geral, a cada 6 meses em pacientes de risco (variando de 3 a 12 meses). O intervalo de 6 meses é estabelecido em virtude de ser esse o período para o CHC passar de 1 cm, que é o limite inferior de sua detecção pela USG, até 3 cm, que ainda é um tamanho acessível a um tratamento curativo. Deve ser ressaltado que essa técnica de imagem é dependente do observador e pode ser difícil de interpretar em algumas situações, tais como: obesidade, tumores de localização sub-diafragmáticas, cirrose macronodular e parênquima hepático heterogêneo da esteatose. Não obstante, pelo seu baixo custo e capacidade de detectar tumores < de 3 cm, o USG ainda é o método de imagem mais utilizado na rotina médica para detecção do CHC. A tomografia computadorizada (TC) e a imagem por ressonância magnética (IRM) têm sido descartadas como exames de acompanhamentos dos pacientes de alto risco, em virtude do alto custo e por serem mais invasivas, mas assumem preponderante importância na definição diagnóstica dos nódulos hepáticos.

O diagnóstico de CHC é de difícil confirmação em casos de nódulos menores de 1cm, devendo o paciente ser acompanhado sistematicamente. Esses nódulos de evolução variável podem desaparecer, particularmente nos portadores de esteatose heterogênea, ou mesmo permanecer inalterados, como nos macronódulos (displasia), ou aumentarem de tamanho, o que é muito sugestivo de CHC. Nódulos de 1-2 cm devem ser estudados mais detalhadamente, com realização de TC helicoidal ou IRM, ou ambas, e necessitam confirmação histológica através da biópsia com agulha fina. Nos nódulos menores de 2 cm, o risco de falsos diagnósticos pelas técnicas de imagem atinge 50%, em virtude ainda da pequena vascularização arterial do tumor. Nessa situação, a melhor acurácia diagnóstica é obtida com a associação da citologia aspirativa com agulha fina associada à micro-histologia com agulha fina do tecido nodular e extra-nodular. Os pacientes em que não se conseguiu a confirmação diagnóstica devem ser seguidos com realização de exames de imagem a cada 3 meses.⁷ Para nódulos maiores de 2 cm, o diagnóstico de CHC é altamente provável e pode ser confirmado por meios não invasivos. Assim, nódulos maiores de 2 cm, associados com hepatopatia crônica, apresentando hipervascularização do tumor na fase arterial da TC helicoidal, seguido por uma rápida transformação em imagem hipovascular na fase portal, em geral são verdadeiros CHC. O tumor pode ser capsulado ou apresentar pseudocápsula, assim como presença de gordura e hemorragia intra-tumoral. Na IRM, eles apresentam sinais hipointensos na fase ponderada T1 e hiper intensos em T2, mas são menos específicos que os dados tomográficos. A associação das alterações de imagem com AFP > 400 ng/ml é diagnóstica. A histologia é necessária quando ela possa definir a escolha da terapêutica. Demonstrou-se que um acompanhamento médico específico e periódico dos pacientes com risco aumentado de desenvolver CHC aumenta a chance da sua detecção precoce, e critérios diagnósticos têm sido propostos,⁸ como é sumarizado na Tabela 1.

Embora os pacientes cirróticos tenham maior chance de desenvolver CHC do que os portadores de hepatites crônicas ou com fígado normal, é necessário definir-se a população com alto risco de desenvolver CHC. Ganne-Carrié e colaboradores estabeleceram um escore preditivo que inclui as seguintes variáveis: idade, sexo masculino, tamanho das varizes do esôfago, tempo de protrombina, AFP, anti-HCV e displasia de grandes células.⁹ Esse escore permite avaliar uma população cujo risco de desenvolver CHC em 3 anos é de 72%. Deve ser ressaltado que a displasia para grandes e pequenas células aparece como um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento do CHC e deve ser cuidadosamente pesquisada nas biópsias hepáticas.

O prognóstico do CHC é, de modo geral, reservado e depende do estágio da sua descoberta e da gravidade da doença hepática. Por isso várias classificações prognósticas têm sido utilizadas,^{10,11,12} com a finalidade não somente de avaliar o prognóstico inicial, mas, principalmente, selecionar os pacientes que possam receber um tratamento curativo. O sistema ideal para avaliar o prognóstico dos pacientes diagnosticados com CHC é bastante complexo, porque é necessário ter-se em conta o tamanho do tumor, sua extensão, a função hepática, o estado geral do paciente e a esperança de vida.¹⁰ Algumas classificações, não se prestam mais a esse propósito. Assim, a de Child-Pugh avalia tão somente a função hepática em cirróticos, sendo a mais largamente utilizada para isto, mas não sendo capaz de selecionar os pacientes com CHC.¹¹ Outras classificações, como a TNM, Karnofsky e Performance Status, por serem sistemas unidimensionais, não são também de grande utilidade atual.⁷ A classificação de Okuda é também modesta e permite principalmente selecionar os pacientes de mau prognóstico.¹⁰ As classificações mais recentes como a Italiana,¹³ Francesa,¹⁴ Chinesa¹⁵ e de Barcelona,¹⁶ são elaboradas a partir de variáveis multifatoriais e permitem escolher os pacientes com melhor prognóstico para a terapêutica proposta. A Italiana tem a vantagem de sua simplicidade e sua capacidade discriminativa e já foi validada por numerosos trabalhos,¹⁰ enquanto a Francesa e Chinesa necessitam de maior validação. A classificação de Barcelona tem ainda a grande vantagem de propor um algoritmo terapêutico. Soares e colaboradores apresentam, nesta edição, uma revisão crítica das principais classificações utilizadas para determinar o prognóstico dos CHC, avaliando-as de modo individual e incluindo-as em uma mesma publicação, o que será de grande utilidade para abordar o complexo quadro de conduta médica em relação ao prognóstico do CHC.

No entanto, mesmo com todas as medidas diagnósticas preventivas e classificações prognósticas, os resultados terapêuticos no CHC são ainda precários. Com efeito, a pesquisa diagnóstica sistemática de pacientes de alto risco consegue detectar tumores < 3 cm em 21 a 70% dos casos, mas somente 6 a 14% deles são ressecáveis cirurgicamente, apresentando uma sobrevida global em 5 anos em torno de 50%, mas com recidiva tumoral de 50 a 100% nesse mesmo período.⁶ Existe um grande número de medidas terapêuticas propostas para o CHC, o que reflete a grande ineficácia do seu tratamento. Além disto, os recursos terapêuticos não são semelhantes, incluindo-se aqui o acesso ao transplante hepático, o que justifica a falta de condutas curativas homogêneas. No entanto, o tratamento ideal do CHC é a sua erradicação, através da ressecção cirúrgica ou pelo transplante hepático. Pacientes com CHC em fígado não cirrótico são candidatos à ressecção cirúrgica, o mesmo ocorrendo com os cirróticos Child-Pugh A, com nódulos < 2 cm sem invasão vascular e com bilirrubinas e pressão portal normais.^{8,11} Para os pacientes classe Child-Pugh B ou C, com CHC único < 5 cm ou até 3 nódulos < 3 cm, o transplante hepático é a melhor opção,¹¹ além de haver a vantagem de produzir a cura da hepatopatia crônica. Em caso de transplante hepático com lista de espera longa, tratamentos coadjuvantes como ressecção cirúrgica ou alcoolização percutânea do tumor pode ser realizada. Nesses casos, o transplante hepático intervivos é uma boa opção. As terapias ablativas, quer seja a alcoolização percutânea ou a ablação tumoral por radiofrequência, são reservadas para tumores pequenos, sendo a alcoolização utilizada em nódulos menores de 3 cm, e a radioablação em tumores de até 5 cm, com resultados terapêuticos semelhantes. A embolização arterial é o tratamento mais utilizado para os pacientes sem indicação de terapia radical. Os melhores candidatos são os pacientes com função hepática preservada e com tumores multinodulares assintomáticos e sem invasão vascular.¹⁷ Outras alternativas terapêuticas têm apenas caráter paliativo.

Em suma, embora muitos avanços tenham sido feitos na luta contra o CHC, tais como a vacinação sistemática contra o vírus B e medidas contra a hepatite C, é ainda necessário que melhoremos o padrão diagnóstico, com novas técnicas de imagem capazes de diagnosticar nódulos menores de 1cm e que possamos definir quais são os fatores prognósticos que permitam identificar subgrupos de cirróticos capazes de adquirir o CHC. Além disso, novos recursos terapêuticos e maior disponibilidade de transplante hepático são necessários para melhorar a possibilidade de cura e aumento da sobrevida dos portadores de CHC.¹⁸ Desse modo, é necessário o trabalho conjunto do hepatologista, do imaginologista, do patologista, do especialista em biologia molecular e do cirurgião especializado, para que comecemos a vencer o desafio permanente imposto pelo carcinoma hepatocelular.

Tabela 1

Principais sintomas nos pacientes com leucemia aguda

Nódulo	Diagnóstico de CHC	Conduta
< 1cm	Improável. < 50% são CHC	Repetir USG em 3 meses: se houver crescimento do nódulo, prosseguir para o próximo passo.
1-2cm	Provável	AFP, TC e/ou IRM. Biópsia necessária para o diagnóstico mas falsos-negativos em 40%.
2-3cm	Altamente provável	AFP, TC e/ou IRM. Aplicar critérios não invasivos. Biópsia indicada na ausência de hipervascularização arterial.
> 3cm	Diagnóstico provável	AFP, TC e/ou IRM. Aplicar critérios não invasivos. Biópsia raramente indicada. Procurar por invasão vascular.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - El Serag HB. Hepatocellular carcinoma an epidemiologic view. *J Clin Gastroenterol* 2002;35:572-78.
- 2 - Fantovich G, Giustina G, Degos F. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: A retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997;112:463-472
- 3 - Gonçalves CS, Pereira FEL. Carcinoma Hepatocelular in: *Conduitas em Gastroenterologia*. Federação Brasileira de Gastroenterologia. São Paulo, Editora Revinter, 2004:577-593.
- 4 - Camma C, Giunta M, Andreone P, Craxi A. Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence-based approach. *J Hepatol* 2001; 34:606-609.
- 5 - Valla DC, Chevallier M, Marcellin P, Payen JL, Trepo C, Fonck M, et al. Treatment of hepatitis C virus-related cirrhosis: a randomized, controlled trial of interferon alfa-2b versus no treatment. *Hepatology* 1999;29:1870-1875.
- 6 - Blanc JF, Bioulac-Sage P, Trillaud H, Zucman-Rossi J, Bbalabaud C. Les lésions précancéreuses sur foie cirrhotic et non cirrhotic. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:158-170.
- 7 - Colombo M, Lavarone M. Epidemiology, risk factors and screening strategies for hepatocellular carcinoma in: Arroyo V, Formis X, Garcia-Pagan J, Rodés J. *Progress in the Treatment of the Liver Diseases*, Barcelona, Ars Medica, 2003:279-289.
- 8 - Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Christensen E, et al. Clinical management on hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona- 2000 EASL Conference. *J Hepatol* 2001; 35:421-430.
- 9 - Ganne-Carrié N, Chastang C, Chapel F, Munz C, Pateron D, Sibony M, et al. Predictive score for the development of hepatocellular carcinoma and additional value of liver large cell dysplasia in Western patients with cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23:1112-1118.
- 10 - Dilou N, Batouillard B, Audigier JC. Les Classifications de prédiction de survie du carcinome hépatocellulaire. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:359-366.
- 11 - Ip EWK, Fong Y. Hepatocellular carcinoma – current surgical management in: Arroyo V, Formis X, Garcia-Pagan J, Rodés J. *Progress in the Treatment of the Liver Diseases*, Barcelona, Ars Medica, 2003:297-325.
- 12 - Cillo U, Bassanello M, Vitale A, Grigoletto FA, Burra P, Fagioli S, D'Amico F, et al. The critical issue of hepatocellular carcinoma prognostic classification: which is the best tool available? *J Hepatol*. 40;2004:124-131.
- 13 - The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients. *Hepatology* 1998; 28:751-755.
- 14 - Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Rachedd AA, Beaugrand M, Chastang C. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Groupe d'Étude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire*. *J hepato* 1999;31:133-141.
- 15 - Leung TW, Tang AM, Zee B, Lau WY, Lai PB, Leung KL, Lau JT, Yu SC, Johnson PJ. Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and Cancer of the Liver Italian program staging system: a study based on 926 patients. *Cancer* 2002;94:1760-1769
- 16 - Llovet JM, Bru C, Broux J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the Barcelona clinic liver cancer staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;3:329-337.
- 17 - Llovet JM, Beaugrand M. Hepatocellular carcinoma: present status and future prospects. *Therapy in Liver Disease*. *J Hepatol* 38;2003:S136-S149.
- 18 - Llovet JM, Wurmbsch E. Gene expression profiles in hepatocellular carcinoma: not yet there. *J Hepatol* 41;2004:336-339.

AÉCIO FLAVIO MEIRELLES DE SOUZA
JÚLIO MARIA FONSECA CHEBLI
UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA – MG



ATRESIA DE ESÔFAGO – ANÁLISE DE 28 CASOS OPERADOS

Célio Carneiro CHAGAS, Marcelo Calcagno SILVA, Herbert Tanius FRANCISCO, Kelly Christina de Castro PAIVA, Roberta Wolp DINIZ, Emiliano Sá Fortes de ARAÚJO, Marcus Mota ABREU, Juliano Borges MANO

Serviços de Cirurgia Pediátrica do Hospital Universitário da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, Hospital Albert Sabin e Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora / MG.

RESUMO

A atresia é a má-formação congênita mais comum do esôfago. A evolução e o sucesso na correção cirúrgica da atresia de esôfago constitui o principal marco para o reconhecimento e estabelecimento da Cirurgia Pediátrica como especialidade. Desde a sua primeira descrição por Durston, em 1670, a atresia de esôfago experimentou um avanço significativo em seu tratamento, passando de uma mortalidade de 100% para uma sobrevida atual de 60 a 90% nos centros de referência. Os bons resultados em seu tratamento decorrem da relação harmônica entre diagnóstico precoce, habilidade técnica da equipe cirúrgica e infra-estrutura hospitalar adequada. Em Juiz de Fora e região não há, até a presente data, relato de estudo de pacientes conduzidos e operados de atresia de esôfago parametrando os resultados e comparando-os com os referenciais da literatura. O objetivo deste estudo retrospectivo é apresentar a casuística de 28 pacientes portadores de atresia de esôfago, operados no período de Fevereiro/ 1994 a Outubro/ 2001. Para tanto, dividimos a casuística em 2 fases iguais, contendo, cada uma, 14 pacientes e duração de 4 anos. Analisando a sobrevida obtida em cada fase, obtivemos índices de 28,5% na fase inicial e de 85,7% na fase subsequente. Tal ocorrência reflete a melhora na assistência prestada, operação mais precoce, bem como o aprimoramento técnico-profissional e institucional, ocorrido na 2ª fase.

PALAVRAS-CHAVE

Atresia de Esôfago, Fístula Traqueo-esofágica, Classificação de Spitz.

INTRODUÇÃO

A atresia de esôfago é uma má-formação congênita caracterizada por uma interrupção da luz do esôfago torácico, além da ausência de um segmento do órgão em extensão variável. Além disso, na grande maioria das vezes (92%), o esôfago apresenta fístula para a traquéia^{1,2} (Figura 1).

A evolução e o sucesso na correção cirúrgica da atresia

de esôfago constitui o principal marco para o reconhecimento e estabelecimento da Cirurgia Pediátrica como especialidade.

Na literatura, a primeira descrição encontrada da atresia de esôfago é atribuída a Durston e a Gibson,^{3,4} os quais relataram o tipo mais comum de atresia, com fístula distal.

A mortalidade da doença era de 100% até 1939, quando Levin⁵ e Ladd⁶, em instituições distintas, conseguiram as primeiras sobrevidas, obtidas em vários tempos cirúrgicos. Porém, a maior evolução do tratamento cirúrgico foi alcançada por Haight e Towsley (1941),⁷ que conseguiram sobrevida em pacientes através de cirurgia em tempo único, objetivo almejado nos dias atuais (fechamento da fístula traqueo-esofágica e anastomose esôfago-esofágica término-terminal primária).

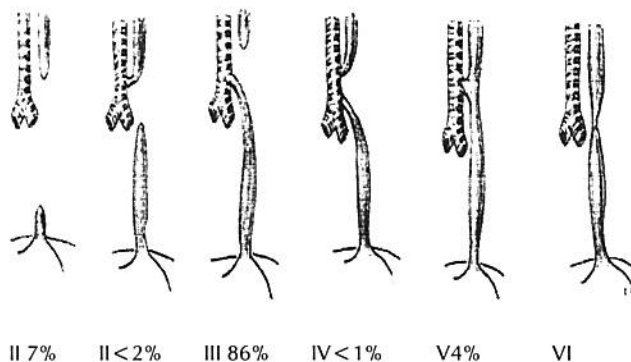
Nos anos subseqüentes, devido ao melhor conhecimento da anomalia, diagnóstico precoce, aperfeiçoamento da técnica operatória, cuidados pré, trans e pós-operatórios, desenvolvimento técnico-profissional multidisciplinar e das UTIs neonatais, a humanidade experimentou progressiva melhora na sobrevida desses pacientes, atingindo os níveis atuais de 60 a 90% na maioria dos serviços de referência.⁸

No Brasil e também na América Latina, a primeira sobrevida foi obtida por Carvalho Pinto (São Paulo/SP), em 1953.⁹ Desde então, devido aos incessantes aprimoramentos, os resultados conseguidos são comparáveis aos melhores centros de Cirurgia Pediátrica.

Em Juiz de Fora e região não há, até a presente data, relato de estudo de pacientes conduzidos e operados de atresia de esôfago parametrando os resultados e comparando-os com os referenciais da literatura. O objetivo dos autores é apresentar a casuística de 28 pacientes portadores de atresia de esôfago,

operados no período de Fevereiro/ 1994 a Outubro/ 2001 (8 anos = 93 meses), evidenciando a melhora na assistência desses pacientes na região de Juiz de Fora e em toda a Zona da Mata Mineira. Para tal, dividimos a casuística em duas fases de quatro anos, cada qual com o mesmo número de pacientes. Essa divisão permite parametrar e situar o momento atual do tratamento dessa doença em nossa região, considerando os investimentos institucionais e de pessoal, especificamente em Perinatologia.

Figura 1
Classificação adaptada dos tipos de atresia de esôfago



CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo, onde foram examinados 28 pacientes, sendo 15 (53,58%) do sexo masculino e 13 (46,42%) do sexo feminino com peso médio à admissão de 2481,7 g (1180 a 3600 g) (Gráfico 1). A idade à admissão (Gráfico 2) variou de 0 a 7 dias (média 2,03 d), sendo 9 (32,14%) naturais de Juiz de Fora e o restante, 19 (67,86%), provenientes de outras localidades da Zona da Mata Mineira. O tipo de atresia mais freqüente foi o tipo III (24/ 85,72%), seguido do tipo I (3/ 10,71%) e do tipo II (1/ 3,57%) (Tabela 1). A idade cirúrgica média foi de 7,28 dias (0 – 38 dias) (Gráfico 3). O quadro clínico de apresentação foi principalmente de desconforto respiratório (24/ 85,71%), seguido de pneumonia (20/ 71,42%), cianose (11/ 39,28%), icterícia (7/ 25%), sepse (5/17,85%) e atelectasia (3/ 10,71%). Apenas 3 (10,71%) pacientes apresentaram-se assintomáticos (Tabela 2). As anomalias associadas estiveram presentes em 11 pacientes (39,28%), assim distribuídas: cardiovasculares (5/ 45,45%), genitourinárias (3/ 27,27%), neurológicas (2/ 18,18%) e esqueléticas (2/ 18,18%) (Tabela 3).

Gráfico 1

Peso dos pacientes à admissão hospitalar

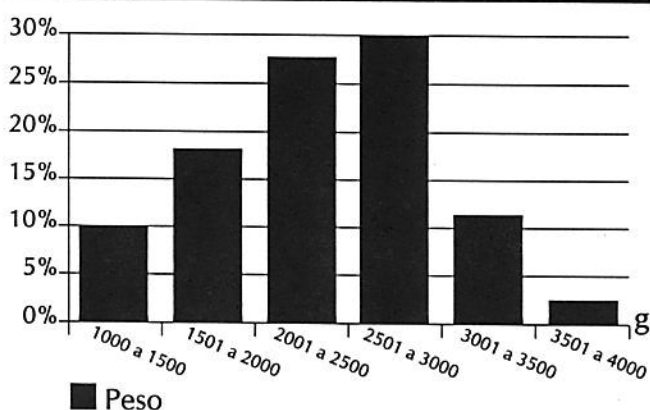


Gráfico 2

Idade dos pacientes à admissão hospitalar

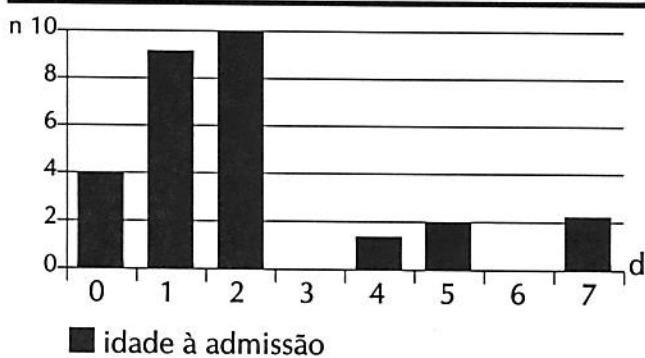


Tabela 1

Tipo de Atresia

Tipo de Atresia	%
Tipo I	11
Tipo II	04
Tipo III	85

Gráfico 3

Idade dos pacientes à época da cirurgia

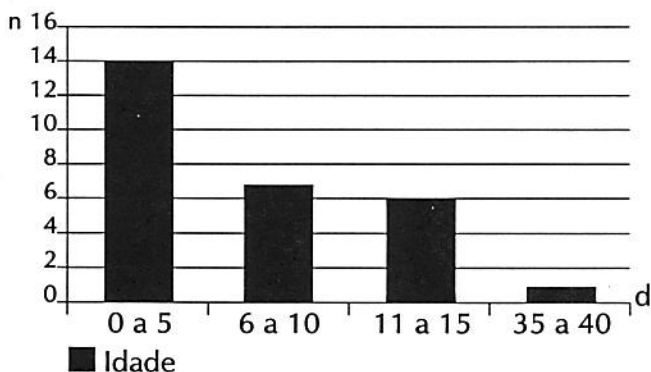


Gráfico 4

Sobrevida estimulada segundo a classificação de Spitz

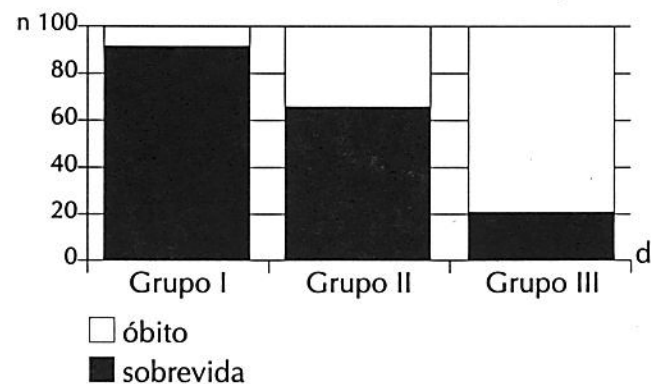


Tabela 2

Quadro clínico

Quadro clínico	%
Desconforto respiratório	85,7
Pneumonia	71,4
Cianose	39,2
Icterícia	25,0
Sepse	17,8
Atelectasia	10,7
Assintomáticos	10,7

Tabela 3

Anomalias Associadas

Anomalias Associadas	%
Cardiovasculares	45,4
Genitourinárias	27,3
Neurológicas	18,2
Esqueléticas	18,2

A propedêutica realizada foi radiografia de tórax (28/ 100%), esofagograma (27/ 96,42%) e ecocardiograma (18/ 64,28%), sendo que apenas 8 (28,57%) apresentaram USG pré-natal, onde em todos eles houve referência à poliídramnia (Tabela 4).

Tabela 4

Propedêutica Realizada	%
Radiografia de Tórax	100,0
Esofagrama	96,4
Ecocardiograma	64,3
Ultrassonografia pré-natal	28,6

Tabela 5

Tratamentos Realizados	%
Ligadura fístula tráqueo-esofágica (FTE) e anastomose primária do esôfago	67,9
Ligadura FTE, esofagostomia cervical e gastrostomia	14,3
Esofagostomia cervical e gastrostomia	10,4
Outros	7,1

Gráfico 5

Sobrevida Global obtida (Spitz)

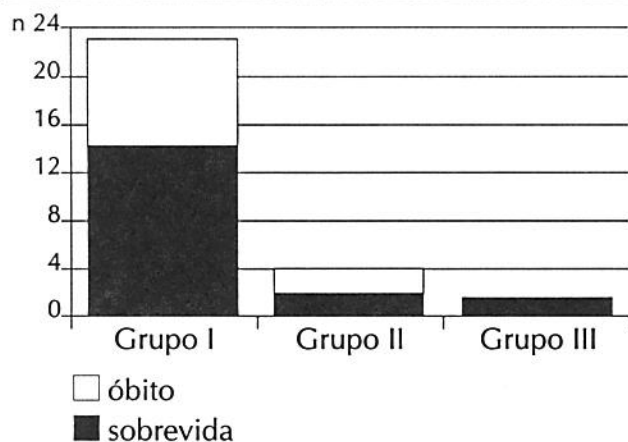
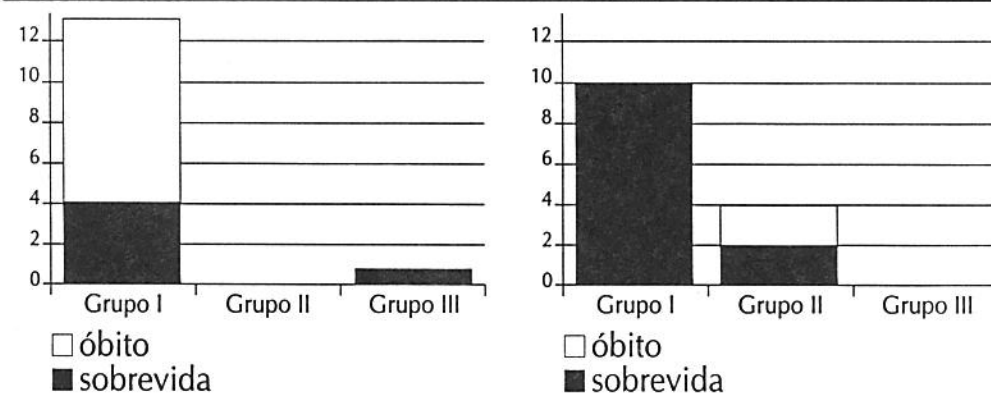


Gráfico 6

Sobrevida Parcial obtida - Fase A x Fase B (Spitz)



Os tratamentos realizados foram:

- 1-Ligadura da fístula tráqueo-esofágica (FTE) e anastomose primária do esôfago (tratamento preferencialmente realizado) em 19 pacientes (67,85%);
- 2-Esofagostomia cervical e gastrostomia em 3 pacientes (10,71%);
- 3-Ligadura da FTE, esofagostomia cervical e gastrostomia em 4 pacientes (14,28%);
- 4-Gastrostomia seguida de ligadura da FTE e esofagoplastia em 1 paciente (3,57%);
- 5-Ligadura da FTE com gastrostomia, seguida de esofagoplastia num segundo tempo cirúrgico em 1 paciente (3,57%) (Tabela 5).

Os pacientes foram divididos em duas fases iguais. A primeira (fase A) corresponde ao período de 1994 – 1997, contendo 14 pacientes. A segunda (fase B) inclui os anos de 1998 – 2001, também com 14 pacientes. Ambas foram comparadas tendo como parâmetro a taxa de sobrevida, segundo a classificação de Spitz ^{10,11} (Tabela 6).

Tabela 6

Classificação Prognóstica de Spitz

Grupo	Peso	Peso	Cardiopatia	Sobrevida (%)
I	> 1500g	> 1500g	Não	96
II	< 1500g	ou < 1500g	Sim	60
III	< 1500g	e < 1500g	Sim	18

Foram excluídos do trabalho dois pacientes portadores de fístula em "H" e outros dois que foram a óbito antes da operação.

RESULTADOS

Os dados obtidos foram analisados considerando-se a sobrevida global e, posteriormente, em cada uma das fases, comparando-as segundo a classificação de Spitz (Gráfico 4).

A sobrevida global foi de 57,14% (16/ 28), sendo de 28,57% na fase A (4 / 14) e de 85,71% na fase B (12/ 14).

Superpondo nossos índices de sobrevida à classificação de Spitz, temos, de modo global: Grupo I: 60,8% (14/ 23); Grupo II: 50% (2/ 4); Grupo III: 0% (0/ 1) (Gráfico 5).

Subdividindo nas fases consideradas, obtivemos, na Fase A: Grupo I: 30,7% (4/ 13); Grupo II: Não houve paciente; Grupo III: 0% (0/ 1) e, na Fase B: Grupo I: 100% (10/ 10); Grupo II: 50% (2/ 4); Grupo III: Não houve paciente (Gráfico 6).

Analisando a sobrevida segundo o tipo de tratamento empregado, temos: nos pacientes submetidos à ligadura da FTE e anastomose primária do esôfago, a sobrevida global foi de 63,15% (12/19). Naqueles sem FTE, submetidos à esofagostomia cervical e gastrostomia, a sobrevida global foi de 66,66% (2/ 3), enquanto que, nos submetidos à ligadura da FTE, esofagostomia cervical e gastrostomia a sobrevida global foi de 50% (2/ 4).

Dois pacientes foram submetidos a uma forma atípica de tratamento em função do péssimo estado geral. Foi realizada gastrostomia e, seis dias depois, esofagoplastia

no primeiro paciente. Já no segundo paciente, optou-se por ligadura da FTE seguida, após seis dias, de gastrostomia, tendo sido a esofagoplastia realizada 20 dias depois. Esses dois últimos evoluíram para óbito.

A idade cirúrgica média foi de 7,2 dias (0 – 38 dias), sendo que, na fase A, foi de 8,4 dias (0 – 38 dias), e, na fase B, de 6,0 dias (1 – 14 dias).

Com relação à procedência, os dados globais foram: 9 pacientes de Juiz de Fora/ 19 de outras localidades, sendo, na fase A, 4 pacientes eram de Juiz de Fora/ 10 de outras localidades e, na fase B, 5 eram de Juiz de Fora/ 9 de outras localidades.

As complicações pós-operatórias mais frequentes foram: fístula anastomótica em 21,4% dos pacientes (6/28), estenose em 7,1% (2/28), recidiva da FTE em 3,6% (1/28) e deiscência em 3,6% (1/28).

DISCUSSÃO

Os autores observaram que os resultados, em geral, foram considerados satisfatórios. Tal fato deveu-se a múltiplas variáveis. As principais que detectamos foram: melhora da curva de treinamento de toda a equipe profissional dos centros de tratamento intensivo pediátrico, bem como da atuação dos pediatras e neonatologistas no sentido de diagnóstico precoce, melhora no primeiro atendimento e encaminhamento destes pacientes aos centros de referência. É interessante notar que tal avaliação só foi possível a partir da criação dos centros de tratamento intensivo neonatal e pediátrico, representando um marco para alcançar melhores resultados no tratamento de pacientes com graus de complexidade mais avançados.

Alguns parâmetros mostraram-se semelhantes aos dos Serviços mais evoluídos,^{8,12,13,14,15} como a idade à admissão (média de 2,03 dias) e idade à cirurgia (média de 6,14 dias), sendo que 71,42% foram operados até o 8º dia de vida.

Por outro lado, apenas 28,57% dos pacientes vieram com registro de ultrassonografia pré-natal, além de apenas 64,28% dos pacientes terem realizado ecocardiograma pré-operatório.

De acordo com a classificação prognóstica de Spitz, onde a sobrevida esperada para os grupos I, II e III são, respectivamente, 96%, 60% e 18%, os autores observaram que os resultados globais, analogamente, 60,8%, 50% e 0%, foram considerados contextualmente razoáveis em função da expressiva melhora na fase B (grupo I: 100%, grupo II: 50% e grupo III: não houve paciente). Tal ocorrência reflete a melhora na assistência prestada, cirurgia mais precoce, bem como o aprimoramento técnico-profissional e institucional, ocorrido na segunda metade do período considerado.

Analisando a distribuição das complicações pós-operatórias por fases, obtivemos: dos 6 casos de fístula anastomótica, 4 ocorreram na fase A. Dos 2 casos de estenose esofágica, 1 ocorreu na fase A, enquanto o outro ocorreu na fase B. Finalmente, a recidiva da FTE e a deiscência anastomótica ocorreram apenas na fase A.

Não houve diferença significativa em relação à procedência e ao tipo de paciente (classificação de Spitz), semelhantes nas duas fases.

CONCLUSÃO

Os autores concluem que houve significativa melhora na assistência aos pacientes portadores de atresia de esôfago na região de Juiz de Fora e Zona da Mata, demonstrada pelos melhores resultados da fase B em relação à fase A. Esses índices inseriram nossa região, em um período de oito anos, no grupo dos centros de referência nesse tipo de tratamento. Interessante ressaltar a importante redução (28,57%) na idade cirúrgica média da fase B (6,0 dias) em relação à fase A (8,4 dias). Por outro lado, nosso estudo deixa claro que a baixa incidência de USG pré-natal e Ecocardiograma pré-operatório, além dos registros inadequados de prontuários, requerem múltiplas ações no sentido de melhorar ainda mais a sobrevida desses pacientes.



SUMMARY

ESOPHAGEAL ATRESIA- ANALYSIS OF 28 OPERATED PATIENTS

Atresia is the most common congenital malformation of the esophagus. Success and evolution in the surgical correction of Esophageal Atresia is considered to be the main hallmark to the acknowledgement of Pediatric Surgery as a speciality. Since its first description by Durston, in 1670, Esophageal Atresia treatment has experienced substantial advance, rising from a mortality rate of 100% to a survival rate of 60 to 90% in the best treatment centers. Good results in its treatment are obtained from harmonious relationships among early diagnosis, technical ability of the surgical team and adequate infrastructure in hospitals. Until the present date, there is not any registered study of operated patients with Esophageal Atresia in Juiz de Fora and surroundings analysing and comparing results with references in the current literature. The aim of this retrospective study is to present our experience involving 28 patients we have operated on between February/1994 and October/2001. To do so, we have divided our patients into 2 equal groups, each containing 14 patients and lasting 4 years. By analysing the survival rate obtained in each group, we have come to the following results: 28.5 % in the first group and 85.7% in the second. Such a fact shows improvement in the assistance we have provided, earlier surgery, as well as technical mastering and institutional development, which took place in the second analysed period.

KEY WORDS

Esophageal Atresia, Traqueoesophageal Fistula, Spitz Classification.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1 - Vogt EC. Congenital esophageal atresia. *AJR* 1929;22:463.
- 2 - Gross RE. *Surgery of infancy and childhood*. Philadelphia, WB Saunders, 1953:76.
- 3 - Ashcraft KW, Holder TM: The story of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Surgery* 64:332-340, 1969.
- 4 - Durston W: A narrative of a monstrous birth in Plymouth, October 22, 1670: Together with the anatomical observations taken thereupon. *Trans R Soc* 5: 1670-1671, 5: 2096-2098.
- 5 - Levin NL: Congenital atresia of the esophagus with tracheoesophageal fistula. *J Thorac Cardiovasc Surg* 10: 648-657, 1941.
- 6 - Ladd WE: The surgical treatment of esophageal atresia and tracheoesophageal fistulas. *Engl J Med* 230: 625-637, 1944.
- 7 - Haight C, Towsley HA: Congenital atresia of the esophagus with tracheoesophageal fistula. Extrapleural ligation of fistula and end-to-end anastomosis of esophageal segments. *Gynecol Obstet* 76: 672-688, 1943.
- 8 - Harmon CM, Coran AG. Congenital anomalies of the esophagus. In: O'Neil JR JA, Rowe MI, Grosfeld JL, Fonkalsrud EW, Coran AG. *Pediatric Surgery*. 5th ed. Missouri: Mosby-year Book; 1998. p. 941-963.
- 9 - Pinus J. Atresia do esôfago. In: Maksoud JG. *Cirurgia Pediátrica*. 1^a ed. Rio de Janeiro: Revinter; 1998. p. 502-516.
- 10 - Spitz L. Esophageal atresia: past, present, and future. *Pediatr Surg* 1996; 31: 19-25.
- 11 - Spitz L, Kiely EM, Morecroft JA, Drake DP. Esophageal atresia: at-risk groups for the 1990s. *Pediatr Surg* 1994; 29: 723-25.
- 12 - Beasley SW. Esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. In: Oldham KT, Colombani PM, Foglia RP. *Surgery of infants and children: scientific principles and practice*. 2nd ed. Philadelphia: Lipincott-Raven publishers; 1997. p. 1021-1033.
- 13 - Guiney EJ. Esophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula. In: Puri P. *Newborn surgery*. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1996. p. 227-236.
- 14 - Chouldhury SR, Ashcraft KW, Sharp RJ, Murphy JP. Survival of patients with esophageal atresia: influence of birth weight, cardiac anomaly, and late respiratory complications. *Pediatr Surg* 1999; 34: 70-73.
- 15 - Holder TM, Ashcraft KW, Sharp RJ, Amoury RA. Care of infants with esophageal atresia, tracheoesophageal fistula, and associated anomalies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94: 828-35.
- 16 - Waterston DJ, Bonham Carter RE, Aberdeen E: Esophageal atresia: Tracheo-esophageal fistula. A study of survival in 218 infants. *Lancet* 1: 819-822, 1962.
- 17 - Mee RBB, Beasley SW, Auldism AW, et al: Influence of congenital heart disease on management of esophageal atresia. *Surg Int* 7: 90-93, 1992.

TRATAMENTO DAS LESÕES POLIPOIDES DA VESÍCULA BILIAR: TECENDO CONSIDERAÇÕES SOBRE O TEMA

Cícero Lima RENA, Ângela Aparecida BARRA, Leonardo Augusto Lopes XAVIER, Rachel Lopes RENA

Departamento de Cirurgia da Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora; Faculdade de Medicina de Vassouras

RESUMO

Os pólipos da vesícula biliar são detectados em 4 a 5% da população, sendo benignos na maioria dos casos. Entretanto, podem ser malignos e com prognóstico sombrio. Assim como em outros cânceres, o tratamento em um estágio precoce é considerado essencial para a melhora da sobrevida. Os autores discutem a classificação histopatológica dos pólipos e as indicações cirúrgicas, quando existentes. Propõem um algoritmo com o fito de auxiliar na conduta a ser tomada frente a um paciente portador de pólipo na vesícula biliar.

PALAVRAS-CHAVE

Pólipo, vesícula biliar, consenso.

Alguns autores consideram o pólipo da vesícula biliar como sendo um tumor benigno e, na maioria das vezes, pediculado. Para outros pesquisadores, trata-se de lesão degenerativa com projeção na superfície da mucosa, foco de processo inflamatório ou uma neoplasia de fato.⁶ O termo pólipo de vesícula biliar tem sido usado para descrever qualquer projeção da mucosa na luz vesicular. Todavia, em se tratando de vesícula biliar, subentende-se uma lesão benigna. Como há controvérsias sobre essa definição, aconselha-se a utilização do termo "lesão polipóide da vesícula biliar" (LPVB) para designar toda projeção da mucosa na luz vesicular cuja estrutura histológica ainda não é conhecida.⁵

As lesões polipóides incidem em cerca de 4% a 5% da população, sendo ligeiramente predominante no sexo masculino, de acordo com a maioria dos autores. No entanto, os tumores de vesícula biliar são predominantes no sexo feminino, representam 3% dos tumores do aparelho digestório, sendo o tumor mais freqüente das vias biliares.

A presença da litíase biliar, especialmente de colesterol, tem sido implicada como o principal fator determinante na gênese do câncer da vesícula, e a vesícula calcificada (em porcelana) está implicada em 22%. Outros fatores, como a etnia, fatores carcinogênicos endógenos e exógenos e parasitas como o *Clonorchis sinensis* também são tidos como fatores etiogênicos. Apesar de não existir comprovação etiológica direta entre todos esses fatores e o câncer da vesícula, pode-se aceitar que exista pelo menos um papel facilitador. A idade média de ocorrência dos pólipos depende do tipo de lesão encontrada, sendo de 35 a 55 anos para pólipos de colesterol, 30 a 50 anos para adenomas e 50 a 70 anos nas lesões malignas.³ Com a utilização cada vez maior do exame ultra-sonográfico, tem-se aumentado a sua detecção. A maior parte das LPVB não é constituída por neoplasias verdadeiras, e sim pelo depósito de lípidos na mucosa ou são secundários a processos inflamatórios.⁷

No exercício da prática médica diária, não há meio propedêutico que possa, com certeza, definir se a lesão é benigna ou maligna à exceção do exame histopatológico, que, obviamente, só acontece no pós-operatório. A associação de pólipos da vesícula biliar e outras enfermidades têm sido descritas. Na doença de Peutz-Jeghers, foram encontrados hamartomas intravesiculares, bem como em pacientes com doença de Gaucher, leucodistrofia metacromática e retocolite ulcerativa.⁶

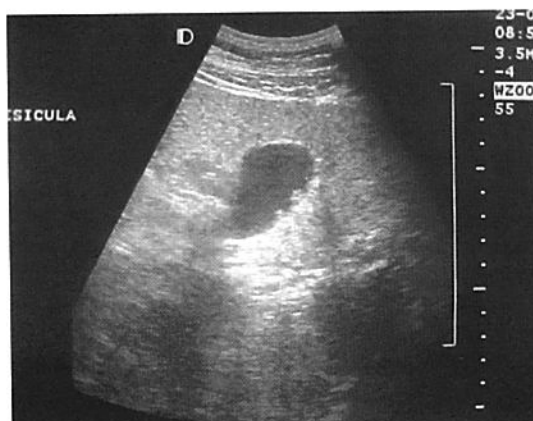
Figura 1

Foto de ultra-sonografia da vesícula biliar revelando a presença de pólipo de 1x1cm



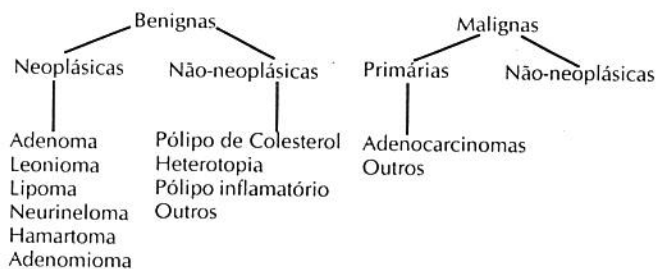
Figura 2

Foto de ultra-sonografia da vesícula biliar revelando presença de dois pólipos de tamanhos diferentes



As lesões polipóides da vesícula biliar podem ser divididas em benignas e malignas (Quadro 1).

Quadro 1
Classificação das LPVB



Os pólipos de colesterol representam de 60 a 70% das LPVB, não têm potencial maligno e à ultra-sonografia aparecem como imagens arredondadas, podendo ser múltiplas, pequenas (cerca de 90% tem menos de 10mm), hiperecogênicas, sem sombra acústica.⁷ Apresentam um padrão de agregação típico e podem apresentar um pedículo estreito e frágil, identificável, algumas vezes, à ultra-sonografia.⁵ São variantes da colesterose como resultado da infiltração da lâmina própria por macrófagos carregados de lipídeos.⁷

A adenomiomatose se localiza no fundo da vesícula biliar e pode produzir uma lesão polipóide que tem sido denominada de adenomioma. Não se sabe ao certo se ela é uma lesão degenerativa adquirida ou uma anormalidade do desenvolvimento (hamartoma). Apresenta, caracteristicamente, microcistos múltiplos intramurais.⁷

Os pólipos inflamatórios são pequenas lesões sésseis constituídas por tecido fibroso e de granulação com um infiltrado linfoplasmocitário.⁷

Os adenomas representam cerca de 4% das lesões polipóides, e sua importância está associada à possibilidade de serem lesões precursoras do carcinoma de vesícula biliar. Alguns autores, entretanto, acreditam que a maioria dos carcinomas aparece "in situ", em um epitélio plano displásico, com tempo estimado de 15 anos entre a displasia e câncer avançado.^{5,7}

Os leiomiomas, lipomas, neurileiomas e outros são lesões extremamente raras, de natureza neoplásica benigna, encontrados em menos de 1 de cada 1000 vesículas ressecadas. O carcinoma de vesícula é diagnosticado, em geral, de forma tardia e tem um prognóstico reservado. Para melhorar esse prognóstico, seria necessário distinguir as raras lesões malignas precoces das lesões benignas muito mais frequentes.⁷

Alguns estudos apontam para uma associação entre polipose da vesícula biliar e leucodistrofia metacromática (depósito de material metacromático resultante da quebra de mielina no sistema nervoso central e periférico). Como a polipose da vesícula biliar é rara na infância, a leucodistrofia metacromática deve ser excluída nessa ocasião.⁵ A polipose vesicular ocorre dez vezes mais em pacientes com retocolite ulcerativa do que na população geral. Algumas displipidemias (como a doença de Gaucher) e a doença de Peutz-Jeghers (hamartomas) têm uma maior incidência de pólipo de vesícula biliar que a população geral.⁶

Estudos mostraram que fatores de risco para colelitíase, como obesidade, sexo feminino, diabetes melito, uso de anticoncepcional oral e gravidez não parecem estar relacionados a LPVB.²

As lesões polipóides de vesícula biliar são assintomáticas, salvo em casos excepcionais. Ao investigar quadros dispépticos, podemos nos deparar com a LPVB, o que pode não explicar as queixas do paciente. Estas, muitas vezes estão relacionadas a

afecções associadas, como litíase biliar (ocorre em até 15% dos pacientes com lesão polipóide), úlcera péptica ou doença do refluxo gastroesofágico.⁶ É interessante citar que, apesar de haver uma clara associação entre carcinoma de vesícula e colelitíase, uma relação causal não foi estabelecida e a litíase está presente em 70 a 98% dos casos de carcinoma. Em algumas situações raras, como uma lesão polipóide maior próxima ao ducto cístico, levando à obstrução do fluxo colecístico, coledociano ou ao desprendimento de um pólipo de colesterol, obstruindo o ducto cístico ou a via biliar principal, podem produzir quadros como cólica biliar ou mesmo colecistite aguda.⁹

O diagnóstico é feito, na maioria das vezes, com a ultrasonografia, que possui acurácia diagnóstica superior aos outros exames e sensibilidade e especificidade em torno de 90%, enquanto que o colestograma oral (não mais utilizado) e a tomografia computadorizada apresentam sensibilidade aproximada de 40 e 79%, respectivamente.⁶ Aquelas lesões que apresentam suspeita de malignidade (hipoecogenicidade, lesões sésseis, espessamento da parede vesicular) exigem uma melhor avaliação pela tomografia computadorizada e, se possível, pela ultra-sonografia endoscópica.

As características das LPVB têm sido cada vez mais analisadas pela ultra-sonografia endoscópica. A presença de imagens ecogênicas, parcialmente agregadas, indica um pólipo de colesterol (mesmo que a lesão apresente áreas hipoecogênicas) em 95% dos pacientes.⁸ Na adenomiomatose, há um padrão característico de múltiplos microcistos intramurais ou a presença de artefatos em forma de "cauda de cometa."⁸ Adenomas e adenocarcinomas não estão associados com pontos ecogênicos, microcistos ou artefatos e, em todos os casos, os adenocarcinomas são lesões sésseis, segundo alguns estudos.⁸

O diagnóstico de adenocarcinoma deve ser considerado em lesões de aspecto sésseis, com mais de 10mm e ecogenicidade heterogênea.⁶ Estudos sugerem que as LPVB com diâmetro superior a 5mm ou aquelas com padrão hipoecogênico devem ser examinadas pela ultra-sonografia endoscópica. Não é recomendado o uso de punção aspirativa guiada pelo ultra-som para estudos citológicos. Uma precisa distinção entre lesão benigna e maligna no pré-operatório não é possível com os atuais métodos utilizados na investigação das LPVB.¹

Existem alguns fatores que podem ser considerados de risco, correlacionando-se com a natureza benigna ou maligna das lesões que auxiliam na fundamentação da conduta a ser adotada. Características como diâmetro maior que 10mm, base de implantação com mais de 5mm, crescimento rápido, espessamento da parede vesicular, colelitíase e idade superior a 50 anos reforçam a indicação cirúrgica, visto que, nesses casos o risco de carcinoma é maior.⁶

A terapêutica, quando indicada, baseia-se na colecistectomia. Existem estudos que indicam colecistectomia videolaparoscópica para todos os casos pela sua baixa morbidade e maior conforto pós-operatório do paciente. Entretanto, as colecistectomias por videolaparoscopia devem ficar reservadas para as LPVB menores que 10mm associadas à colelitíase e sem os fatores de risco citados, sendo que os demais casos devem ser operados por via laparotômica.⁶

Diante do exposto acima, têm-se recomendado as seguintes condutas:

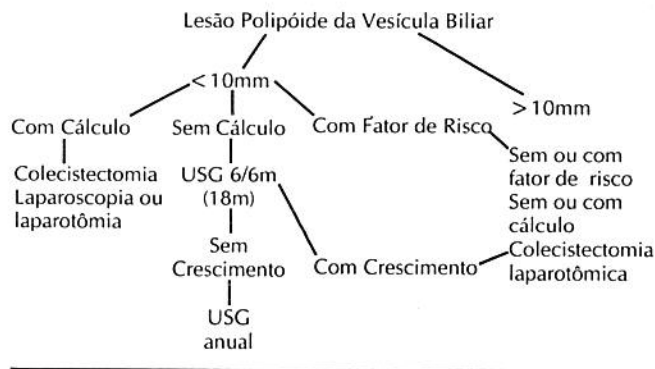
1. As lesões polipóides com menos de 10mm, sem fator de risco para câncer e não acompanhadas de cálculos devem ser seguidas por ultra-sonografia a cada seis meses, por dezoito meses. Se não houver crescimento nesse período, o controle passa a ser anual.⁶
2. Nas lesões menores de 10mm, sem fator de risco, mas com cálculo, está indicada a colecistectomia videolaparoscópica,

adotando-se precauções para que não haja perfuração da vesícula sendo retirada da cavidade abdominal envolta por saco protetor.⁶

3. Nas lesões com menos de 10mm com fator de risco e nas lesões com mais de 10mm, independente da presença de fator de risco ou litíase, está indicada a colecistectomia por via laparotômica^{4,6} (Quadro 2).

Quadro 2

Orientação para a conduta



4. Estudo histopatológico após a colecistectomia do pólipóide é obrigatório. Confirmada a neoplasia maligna, a cirurgia estará encerrada no caso de estágio I, isto é, não há comprometimento da camada muscular. No estágio II, com comprometimento da musculatura da parede da vesícula, há indicação de ressecção em cunha do parênquima hepático do leito vesicular e linfadenectomia regional. Os estágios III e IV representam graus avançados da doença. Nesses casos, a conduta cirúrgica tem sido muito variada, desde acompanhamento clínico a hepatectomias ampliadas associadas a linfadenectomias regionais.



SUMMARY

TREATMENT OF POLYPOID LESIONS OF THE GALLBLADDER: CONSIDERATIONS ABOUT THE SUBJECT

Polyps in the gallbladder are detected in 4 – 5% of the population and most of them are benign. However, they can be malignant and the prognosis for gallbladder carcinoma is still poor. As with other cancers, treatment at an early stage is therefore, considered essential to improve prognosis. The authors discuss the classification and surgical indications.

KEY WORDS

Polyps, gallbladder, consensus.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Afzal S, Kristiansen VB, Rosemberg J. Gallbladder polyps. *Ugeskr Laeger*, 2001; 163 (37): 5003-6.
- 2 - Collett JA, Allan RB, Chisholm RJ, Wilson IR, Burt MJ, Chapman BA. Gallbladder polyps: prospective study. *J Ultrasound Med* 1998; 17(4): 207-11.
- 3 - Huang CS, Lien HH, Jeng JY, Huang SH. Role of laparoscopic cholecystectomy in the management of polypoid lesions of the gallbladder. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2001; 11(4): 242 -7.
- 4 - Mainprize KS, Gould WT, Gilbert JM. Surgical management of polypoid lesion of gallbladder. *Br J Surg* 2001; 87:414-7, 2000.
- 5 - Ries M, Deeg KH. Poliposis of the gallbladder associated with metachromatic leukodystrophy. *Eur J Pediatr* 1993; (152): 450-1.
- 6 - Rohde L. O que fazer quando a ultra-sonografia sugere pólipóide de vesícula biliar? *Boletim Inf CBC* 2001; (1): 61-3.
- 7 - Santos CED, Linhares E, Quadros CA, Oliveira IM. Conservative treatment of the gallbladder polyps. *Am J Gastroent* 2000; (95): 3445-50.
- 8 - Sugiyama M, Xie XY, Saito M. Differential diagnosis of small polypoid lesions of the gallbladder: the value of endoscopic ultrasonography. *Ann Surg* 1999; 229 (4): 498-504.
- 9 - Yoshida H, Onda M, Mamada Y. Acute cholecystitis caused by a cholesterol polyp. *J Nippon Med Sch* 2000; 68 (3): 259-61.

ÚLCERAS DE PERNA: TRATAMENTO E CICATRIZAÇÃO

Sâmara Cassimiro SOARES, Ígor Brum CURSI, Felipe Fortes ANDRADE, Eduardo Mostaro CAMPOS, Maria Teresa Feital de CARVALHO, Joaquim Coutinho NETTO, Norma Tiraboschi FOSS, Marco Andrey Cipriani FRADE

Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário – UFJF; Departamento de Bioquímica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP; Divisão de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP

RESUMO

Objetivos: Avaliar clinicamente a eficácia do tratamento dos diferentes tipos de úlceras de perna com a biomembrana de látex natural e verificar os efeitos adversos mais comuns do tratamento. **Pacientes e métodos:** foram avaliados 21 pacientes portadores de úlceras de perna do ambulatório de dermatologia HU-UFJF, selecionados aleatoriamente e submetidos ao protocolo. Os curativos constituíram-se de: lavagem das feridas com soro fisiológico 0,9%, aplicação da biomembrana sobre o fundo da úlcera e oclusão realizados no domicílio, pelo paciente em dias alternados, sendo acompanhado semanalmente no ambulatório. **Resultados:** a média de idade dos pacientes foi de 64,5 anos, sendo 29% do sexo masculino e 71% feminino. A insuficiência venosa isoladamente foi encontrada em 33,3% dos pacientes e associada à HAS em 52,4%. As úlceras foram classificadas como venosas em 57,6%, hipertensivas em 33,6% e outras em 9,6% com o tempo médio de duração de 6,15 anos. Sinais clínicos de granulação foram evidenciados já na primeira semana em 100% dos casos. Sinais de reepitelização foram observados em 52,4% dos pacientes, num tempo médio de tratamento de 41,4 dias. O surgimento ou aumento da dor foi o efeito adverso mais relatado em 57% das úlceras hipertensivas e em 25% das venosas. O aumento das úlceras foi a causa de suspensão da biomembrana em 57% das hipertensivas e em 8% das venosas, sendo que esta apresentou complicação por erisipela. **Conclusão:** A biomembrana de látex mostra-se como um importante estimulador da granulação em úlceras de perna com efeitos adversos contornáveis, representando uma efetiva, cômoda e econômica alternativa no tratamento das mesmas.

PALAVRAS-CHAVE

Úlcera de perna; tratamento; cicatrização.

INTRODUÇÃO

A úlcera de perna é uma síndrome que se caracteriza por perda circunscrita ou irregular do tegumento (derme e/ou epiderme), podendo atingir subcutâneo e tecidos subjacentes. Acomete as extremidades dos membros inferiores, geralmente relacionada com disfunção no sistema vascular arterial ou venoso.¹

A etiologia das úlceras de perna advém, na maioria dos casos, da insuficiência venosa crônica (80 a 85%), doença arterial (5 a 10%) e o restante é de origem neuropática (usualmente diabética) ou mista. Podem ser causadas também, por trauma,

neoplasia, infecções, paniculites e pioderma gangrenoso.²

Nos EUA, estima-se que 600.000 pessoas sofram de úlcera venosa.² No Brasil, estima-se a existência de 2 milhões de casos entre os aposentados e os que recebem auxílio-doença. Entretanto, não existem dados nacionais ou regionais a respeito da incidência e prevalência, assim como sobre as conseqüências sociais da doença no país.

Foi desenvolvido, em Juiz de Fora (MG), um estudo pioneiro, clínico-epidemiológico, com 124 pacientes portadores de úlceras de perna que mostrou uma população com média de idade de 62,6 anos, 87% com renda familiar menor que 3 salários mínimos (R\$ 540,00), 74,2% apresentando sinais de insuficiência venosa evidente, sendo 68% dos casos classificados como úlceras venosas.^{3,4} As lesões têm evolução longa e a cicatrização é, na maioria dos casos, muito demorada.

A pesquisa de agentes específicos que aumenta a rapidez da cicatrização é tão velha quanto à prática da medicina e vem sendo intensamente investigada. Entretanto, até o presente, poucas são as substâncias conhecidas com a capacidade de estimular a cicatrização.

Sabe-se que a cicatrização não ocorre sem angiogênese. A vasculatura compreende cerca de 60% do tecido de reparação. Daí o nome tecido de granulação, que deriva da proeminência dos vasos na lesão em cicatrização. Um abundante suprimento sanguíneo se faz necessário para suprir a alta demanda metabólica que ocorre durante o processo de cicatrização.

Os 40% restantes são representados principalmente por fibroblastos, células sanguíneas e substâncias (matriz) secretadas pelas células da reparação tecidual.⁵

Na área lesada, para que ocorra cicatrização, as células endoteliais, além de dar origem aos vasos que mantêm importante função nutritiva, desempenham também função de organização e regulação do processo.⁵

Desde 1994, vem sendo pesquisado, com sucesso, o desenvolvimento de um novo material biocompatível, à base de látex natural extraído da seringueira *Hevea brasiliensis* e tratado com polilislina a 0,1%. Esse material foi desenvolvido pelo setor de neuroquímica do Departamento de Bioquímica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo/Brasil, onde foi evidenciado, experimentalmente, ser esse material um importante indutor de cicatrização de paredes esofágicas, além de marcante aumento na vascularização (neoangiogênese); epitelização (epitélio pseudoestratificado); neoformação glandular submucosa e fibras musculares neoformadas.⁶

Em úlceras flebopáticas, sinais evidentes de estímulo à granulação foram visualizados clínica e histopatologicamente a partir do 15º dia de tratamento com a biomembrana, quando houve redução acentuada dos sintomas, inclusive o desaparecimento da dor.⁷ Para confirmar esses resultados, o protocolo foi aplica-

do a um número maior de lesões previamente classificadas, avaliando a resposta terapêutica e a presença de efeitos adversos, pela utilização de um formulário.

PACIENTES E MÉTODOS

Foram selecionados, aleatoriamente, 21 pacientes com úlceras de perna, seguindo Cap. III da resolução 196/96 (Conselho Nacional de Saúde-CNS). Todos os participantes foram informados sobre a proposta de tratamento e assinaram o termo de consentimento aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa – Universidade Federal de Juiz de Fora. Os dados clínicos dos doentes encontram-se na Tabela 1.

Foram incluídos no ensaio terapêutico os doentes que concordaram com a participação. As lesões foram classificadas, segundo os diâmetros (d) (horizontal e vertical), em pequenas ($d < 2$ cm), médias ($2 \text{ cm} \leq d \leq 5$ cm) e grandes ($d > 5$ cm). Quanto à classificação etiológica das úlceras, baseou-se nos sinais clínicos como varizes, hiperpigmentação, lipodermatoesclerose, sinais de eczema e prurido, cujos dados encontram-se na Tabela 2.

A biomembrana tem como matéria prima o látex natural extraído da seringueira *Hevea brasiliensis*. Após a coleta, o látex é submetido à centrifugação e, em seguida, adiciona-se uma suspensão de 4% de enxofre e 2% da resina polivinilmetiléter, com o objetivo de conferir ao composto final elasticidade e resistência. A solução homogênea assim formada é colocada em placas de Petri, onde se espalha o composto de látex até formar

Tabela 1

Características clínicas dos pacientes portadores de úlceras de perna tratados com a BML 0,1%. (n = 21)

Características clínicas		Nº de pacientes	%
Idade	Máxima	85 anos	
	Mínima	47 anos	
	Média	64,5 anos	
Sexo	Masculino	6	28
	Feminino	29	71
Cor	Branca	11	52
	Não branca	10	48
Pressão Arterial (mmHg)	Sistólica		
	< 160	15	72
	> 160	6	28
	Diastólica		
	< 95	13	61.9
= 100	4	19	
≥ 110	4	19	
Sono	Normal	15	71.4
	Perturbado	6	28.6
Alergia	Positiva	4	19
	Negativa	17	81
Dermatite de contato	Positiva	3	14.3
	Negativa	18	85.7
Etilismo	Negativa	21	100
Tabagismo	Positiva	1	4.8
	Negativa	20	95.2
Doenças Associadas	Insuficiência Venosa	7	33.3
	IV + HAS*	11	52.4
	HAS + Diabetes	2	9.5
	IV + HAS + Diabetes	1	4.8

Tabela 2

Caracterização das úlceras de pernas tratadas com BML 0,1%.

Características clínicas		Nº de paciente	%	
Classificação	Venosa	12	57.6	
	Hipertensiva	7	33.6	
	Neoplásica	1	4.8	
	Infecciosa	1	4.8	
Duração	< 1 ano	4	19	
	1 a 3 anos	9	42.9	
	3 a 10 anos	3	14.3	
	> 10 anos	5	24	
Localização	Pé	5	23.8	
	Perna	16	76.2	
	medial	5	23.8	
	Lateral	11	52.4	
	Anterior	5	23.8	
Medidas (cm)	Horizontal:	< 2	4	19.2
		2 a 5	9	43.2
		> 5	8	38.4
	Vertical	< 2	5	24
		2 a 5	6	28.8
		> 5	10	48
		18	85.7	
Sinais e sintomas locais	Hiperpigmentação			
	Lipodermatoesclerose	17	81	
	Edema	7	33.3	
	Varizes	19	90.5	
	Eczema	14	66.7	
	Prurido	10	47.6	
	Dor	13	62	
	Necrose	8	38.1	
	Exsudato	12	57.1	
Odor fétido	7	33.3		

uma fina camada e é levada à estufa, equilibrada a uma temperatura de 60°C por 20 minutos. Em seguida, as membranas são retiradas das placas e banhadas na solução de polilisina a 0,1%, onde, após secagem, são envoltas por papel e esterilizadas pelo óxido de etileno.⁶

A biomembrana de látex natural possui uma estrutura similar às membranas celulares, sendo produzida quimicamente pela indução da polimerização do polisopreno endógeno na emulsão aquosa láctea por evaporação a baixa temperatura, onde ocorre a preservação da conformação nativa das proteínas e uma reorganização dos constituintes fosfolipídicos e protéicos do látex. Os cuidados especiais tomados na polimerização fazem com que a biomembrana adquira uma microarquitetura particular, com uma superfície natural, a qual permite aderência celular e estimula os vários tipos celulares, especialmente os polimorfonucleares envolvidos nos processos de cicatrização de feridas.⁶

Os curativos locais constituíam-se da lavagem da ferida com soro fisiológico, não utilizando nenhuma substância desinfetante ou detergente, secagem, aplicação da biomembrana de látex a 0,1% cobrindo todo o fundo da úlcera, colocação de gazes para a certificação de que a película tocara o tecido durante todo o tempo e também para conter o exsudato produzido e atadura. Tais curativos eram realizados às segundas, quartas e sextas-feiras no domicílio, pelo próprio paciente, sendo acompanhado semanalmente pelo ambulatório.

RESULTADOS

Com o tratamento, o estímulo angiogênico inicial foi observado em todos os pacientes (100%) na primeira semana. A granulação foi completa, isto é, todo o fundo da úlcera apresentava-se

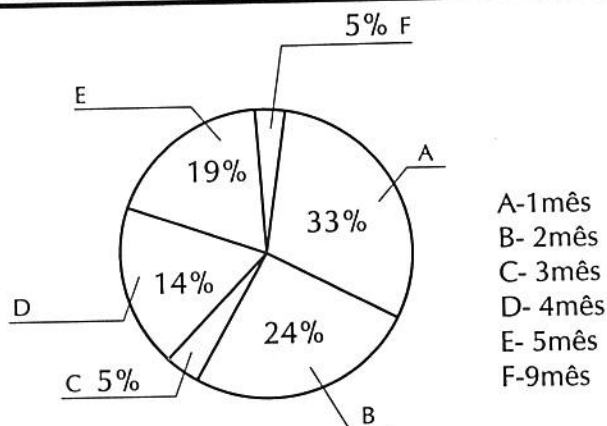
granulado, na primeira semana, em 10 pacientes (48%), na 2ª, em 09 (43,2%), na 3ª, em 01 (4,8%), na 4ª, em 01 (4,8%) e não se completou em apenas um paciente (4,8%). A média do tempo de granulação foi de 10,3 dias.

Sinais de reepitelização apareceram em 11 pacientes (52,4%), com uma média de 41,1 dias, sendo evidenciados na 1ª semana em 01 paciente (9,1%), na 3ª em 01 (9,1%), na 4ª em 03 (27,3%), na 5ª em 01 (9,1%), na 8ª em 01 (9,1%), na 9ª em 01 (9,1%) e na 10ª em 03 (27,3%).

O tempo de acompanhamento dos pacientes em tratamento com a biomembrana de látex variou de 1 mês a 9 meses, conforme o gráfico 1.

Gráfico 1

Tempo de seguimento dos pacientes tratados com a BML (meses)



Dos treze pacientes (62%) com queixa de dor, a mesma foi controlada com o evoluir do tratamento em 8 pacientes (61,5%).

No entanto, a dor foi o efeito adverso mais relatado em 7 pacientes (33,3%), seguido do aumento da lesão. Estes estão relacionados com a classificação clínica dadas às úlceras, levando-se em conta os 30 primeiros dias de tratamento como elucidada a tabela 3.

A dor foi desencadeada pelo tratamento em apenas 2 pacientes, haja vista que, em 5, ela já era relatada anteriormente. Ambos os efeitos adversos foram simultâneos em 4 pacientes.

O aumento da lesão foi causa da suspensão do tratamento em 57% das úlceras hipertensivas e em 8,33% das venosas.

No grupo dos pacientes portadores de úlceras hipertensivas cujo tratamento foi suspenso, verificou-se que 75% desses pacientes apresentavam pressão arterial diastólica maior que 110 mmHg. O paciente com úlcera venosa, cujo tratamento foi suspenso, apresentou complicação infecciosa (erisipela).

Tabela 3

Relação entre os efeitos adversos e a classificação clínica das úlceras de perna tratada com BML 0.1%

Classificação	Nº de paciente	Efeito Adverso	
		Dor	(Nº pacientes) Aumento da úlcera
Venosas	12	2	1
Hipertensivas	7	4	4
Infecciosa	1	1	-

DISCUSSÃO

O trabalho avaliou o tratamento de úlceras de perna com a Biomembrana de Látex tratada com polilissina a 0,1% (BML 0,1%), usada aleatoriamente nos pacientes do ambulatório do Hospital Universitário da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora após orientação e assinatura do termo de consentimento.

A média de idade da população estudada foi de 64,47 anos, estando um pouco abaixo da relatada na literatura, onde tal patologia é significativamente mais freqüente em uma população com idade acima de 70 anos. Porém, devemos salientar que os principais trabalhos epidemiológicos de úlceras de perna foram realizados em países desenvolvidos, cuja expectativa de vida é mais alta, quando comparada ao Brasil.

Os pacientes foram orientados sobre os cuidados necessários com a ferida, a qual deveria ser lavada apenas com soro fisiológico 0,9%, não utilizando nenhuma substância desinfetante ou detergente. Após lavagem, a úlcera deveria ser seca com gazes e a Biomembrana de Látex a 0,1% aplicada apenas sobre o fundo da úlcera, cortando-se com tesoura comum as bordas em excesso. Após tais procedimentos, cobria-se a mesma com gazes e ataduras. Os curativos foram trocados em dias alternados em domicílio, sendo a avaliação ambulatorial feita semanalmente.

Durante o acompanhamento dos pacientes, observou-se que os curativos não aderiam à ferida e se desprendiam facilmente devido ao intenso exsudato promovido pela biomembrana, não agredindo o tecido de granulação nem provocando dor ao paciente.

Devido à importância da hipersensibilidade ao látex na atualidade, investigou-se, na anamnese, a história de alergia, onde quatro pacientes (19%) manifestavam alterações respiratórias e três pacientes (14,3%) apresentavam história de dermatite de contato, porém, nenhuma dessas manifestações estava relacionada à hipersensibilidade ao látex.

Quanto aos achados clínicos da população, notou-se que 33% dos pacientes de úlcera de perna apresentavam insuficiência venosa, isoladamente, além da mesma associada à hipertensão arterial sistêmica em 52,4% dos casos. Sinais de insuficiência venosa foram evidenciados em 85% da população estudada.

As úlceras foram classificadas como venosa (57,6%) e hipertensiva (33,6), estando abaixo do citado na literatura, na qual a insuficiência venosa alcança 80-85% e, as arteriais, 10%. No entanto, a análise da freqüência de sinais clínicos da insuficiência venosa, na amostra de 85% da referida população, nos aproxima da literatura, colocando as úlceras venosas como as mais freqüentes.

As úlceras de perna constituem uma doença crônica na população idosa, estando presente há mais de um ano em 81% da população avaliada.

Na população estudada, em 52,4% dos pacientes, o local mais freqüentemente acometido (76,2%) foi a perna em sua face lateral.

O tamanho das feridas foi avaliado tomando as medidas maiores horizontal e verticalmente, onde se estabeleceu, a nosso critério, como pequenas as menores que 2 cm; médias as feridas com tamanho entre 2 e 5 cm e grandes, quando ultrapassam 5 cm. No trabalho, considerando as medidas horizontais, 81,6% da amostra apresentava úlceras de perna média e grande, enquanto verticalmente, apenas 76,8% enquadravam-se nos dados acima referidos. Concluiu-se, portanto, que 75% das úlceras de perna foram classificadas como média ou grande.

Os principais sinais clínicos locais encontrados, como lipodermatoesclerose, hiperpigmentação e varizes, todos encontrados em mais de 80% dos pacientes, corroboram a participação da insuficiência venosa como importante fator etiológico das úlceras de perna.

A dor constituiu um sintoma importante nos portadores de úlcera de perna.

Cerca de 66,6% dos pacientes tiveram seu tratamento sob acompanhamento ambulatorial por, pelo menos, 2 meses.

Sinais iniciais da angiogênese promovida pela Biomembrana de Látex foram evidenciados já na 1ª semana de tratamento em 100% dos pacientes. Já o tecido de granulação cobriu todo o fundo da ferida até a 4ª semana de tratamento em 95,2% dos mesmos pacientes. A complementação angiogênica ocorreu em uma média de tempo de 10,3 dias.

Sinais importantes de reepitelização, como a formação de ilhotas de cicatrização ou a diminuição das medidas das úlceras, foram vistos em 52,4% dos pacientes em uma média de tempo de 41,3 dias.

Houve suspensão do tratamento com a Biomembrana de Látex por motivo de dor em apenas dois pacientes, e pelo aumento da lesão, em 5 pacientes, sendo que, desses, 4 apresentavam pressão arterial diastólica acima de 110 mmHg.

CONCLUSÃO

A Biomembrana de Látex mostra-se como um importante estimulador da granulação em úlceras de perna com efeitos adversos contornáveis, representando uma efetiva, cômoda e econômica alternativa no tratamento das mesmas.



SUMMARY

LEG ULCERS: TREATMENT AND HEALING

The purpose of the study is evaluate the clinical and histopathological events on leg ulcers treated with natural latex biomembrane (NLB) extracted from the rubber tree Hevea brasiliensis. 21 patients with leg ulcers were selected to be treated with NLB dressings, applied to the ulcer beds every other day. Five patients treated with topical neomicin were selected as a control group. All patients signed the consent term before initiate treatment. The patients returned to the hospital weekly for photographic documentation, clinical and histopathological control of the biopsy specimens. The results showed that the ulcers were more frequent in old patients (median 64,47 years old), female (71,4%), presenting venous insufficiency isolated (33.3%) or associated with arterial hypertension (52.4%). The ulcers were classified as venous (57.6%), hipertensive (33.6%) and others (9.6%). The median duration of leg ulcers was 6.15 years. Clinical signs of granulation were watched in the first week in 100% of patients. Reepithelialization started to show in a mean of 41.4 days. The control group presented similar results. Histopathological stains showed similar results. Ulcer pain and enlargement were the most common adverse effects mainly in hypertensive ulcers. Nobody presented hypersensitivity latex reaction. These results suggest that NLB increases vascular permeability, making neoangiogenesis faster and helping the reepithelialization of chronic leg ulcers, proving to be an effective, easy and cheap alternative dressing.

KEY WORDS

Leg ulcer; treatment; healing.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gamonal AC. Úlceras de perna - Dermatologia Elementar . 1ª ed., Juiz de Fora: Editado pelo autor, 2000; Cap 15:115-17.
2. Phillips TJ, Dover JS. Leg Ulcers. J Am Acad Dermatol 1991; 25:965-987.
3. Sampaio SAP, Rivitti EA. Dermatologia. 1ª ed. São Paulo: Guanabara-Koogan, 1998:261-5.
4. Arnold F; West, D. Angiogenesis in wound healing. Pharmac. Ther. 52: 407-422, 1991.
5. Homepage do Ministério da Saúde - www.datasus.gov.br 2001.
6. HP do Hospital Universitário da UFJF - www.hu.ufjf.br/pagprin4.htm 200.
7. Frade MAC, Valverde RV; Violante MR, Coutinho-Netto J, Foss NT. Chronic phlebopatic skin ulcer: a therapeutic proposal. Int J Dermatol 2001; 40(3):237-240.
8. Phillips TJ. Chronic Cutaneous Ulcers; Etiology and Epimiology. J Invest Dermatol 1994; 102 suplement:38-41s.
9. Scott TE, LaMorte WW *et al.* Risk factors for chronic venous insufficiency: A dual case-control study. J Vasc Surg 1995; 22:622-8.
10. Skene AI, Smith JM *et al.* Venous leg ulcers: a prognostic index to predict time to healing. BMJ 1992; 305:1121-3.
11. Bonaquet N. Costs of venous ulcers: from maintenance therapy to investment programmes. Phlebology 1992;7(Suppl 1): 6-12.
12. Nelzén O, Bergvist D, Lindhagen A, HallBok T. Chronic leg ulcers etiology - a cross-sectional population study. J Vasc Surg 1991;14:557-64.
13. Callam MJ, Ruckley CV *et al.* Chronic ulceration of the leg: extend of the problem and provision of care. Br Med J 1985;290:1855-6.
14. Nelzen O, Bergsvist D *et al.* Chronic leg ulcers: an underestimated problem in primary health care among elderly patients. J Epidemiol Community Health 1991; 45:184-7.
15. Douglas WS, Simpson NB *et al.* Guidelines for the management of chronic venous leg ulceration. Report of multidisciplinary workshop. Br J Dermatol 1995; 132:445-52.
16. Trott A. Chronic skin ulcers. Emerg Med Clin North Am 1992, 10:823-45.
17. Benchikhi H, Chiheb S *et al.* Les ulcères de jambe prédominant chez l' homme au maroc. Ann Dermatol Venereol 1998; 125:339-40.
18. Burton CS. Manafement of chronic and problem lower extremity wounds. Wound healing 1993; 11(4): 767-73.

CÂNCER DE PRÓSTATA. ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DE 49 PACIENTES ATENDIDOS NO INSTITUTO ONCOLÓGICO DE JUIZ DE FORA

José Antônio Chehuen NETO, Mauro Toledo SIRIMARCO, Fábio Geraldi FIGUEIREDO, Franciane Gonçalves BENICÁ, Gustavo Amaral SILVA, Lucas Rodrigues Caldas, Marcondes Antunes GARCIA, Rodrigo de Matos SOUZA, Carlyle Marques BARRAL

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora

RESUMO

O câncer de próstata (CP) representa a segunda causa mais comum de morte relacionada com neoplasias em homens no Brasil. A ocorrência dessa afecção está relacionada a vários fatores de risco, como: idade, cor, história familiar e história social. Isso revela a necessidade de se conhecer as características do paciente residente em uma região geográfica para se estabelecer comparações com a literatura. Objetivo: apresentar os dados epidemiológicos de 49 pacientes diagnosticados com CP durante o ano de 2002 no Instituto Oncológico de Juiz de Fora, Minas Gerais. Resultados: prevalência de acometimento de CP em pacientes brancos, tabagistas, sem história familiar de câncer, em Estádio II e índice de Gleason 6. A maioria dos casos de CP foram diagnosticados entre 66 e 80 anos de idade e pode-se observar predomínio de algum distúrbio urinário no grupo estudado. Conclusão: Os pacientes com câncer de próstata no Instituto Oncológico, atendidos no ano de 2002, na maioria, apresentavam idade entre 66 anos e 80 anos (média de 71 anos), eram fumantes e/ou etilistas, tinham queixas urinárias, foram diagnosticados tardiamente e apresentaram significativa presença de parentes de primeiro grau sendo portadores de alguma forma de neoplasia maligna.

PALAVRAS-CHAVE

câncer de próstata; epidemiologia.

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata (CP) representa a segunda causa mais comum de morte relacionada com neoplasias em homens no Brasil. O número de casos de CP relatados recentemente cresce a cada ano. Parte desse crescimento decorre principalmente dos avanços nas técnicas de triagem e do aumento na população brasileira de indivíduos idosos.¹

A prevalência de CP aumenta a cada década após os 50 anos e sua pre-

sença é raramente diagnosticada em homens com idade inferior a esta, sendo que a idade média dos pacientes na época do diagnóstico é de 70 anos.¹

No Brasil, a região Nordeste apresenta o CP como a neoplasia de maior predomínio, sendo que, na região Sudeste, é a terceira mais prevalente. Nesta, em ordem decrescente, encontram-se o estado do Rio de Janeiro, São Paulo, Minas Gerais e Espírito Santo. Quando se refere às capitais da região Sudeste, apresenta Rio de Janeiro, Belo Horizonte, Vitória e São Paulo.²

A etiologia do CP envolve uma interação de diversos fatores de risco (FR), sendo improvável estabelecer atualmente a participação e a importância individual de cada um deles. Além dos fatores endógenos, como idade e história familiar, muitos fatores exógenos estão sendo caracterizados como de risco, dentre eles a dieta, o consumo de álcool e o hábito de fumar.^{1,3,4}

Este estudo tem como objetivo determinar o perfil epidemiológico do paciente com CP em nossa região.

MÉTODO

Foram utilizados os prontuários de pacientes portadores de câncer de próstata atendidos durante todo o ano de 2002 no Instituto Oncológico de Juiz de Fora (MG). Extraímos os seguintes dados: nome, idade, cor, história social, história familiar, alterações na fisiologia urinária, estadiamento e índice Gleason. Dos 85 prontuários obtidos, 49 prontuários estavam em condições de estudo.

RESULTADOS

Gráfico 1

Idade dos pacientes no momento do diagnóstico de Câncer de próstata, agrupada em intervalos de 5 anos

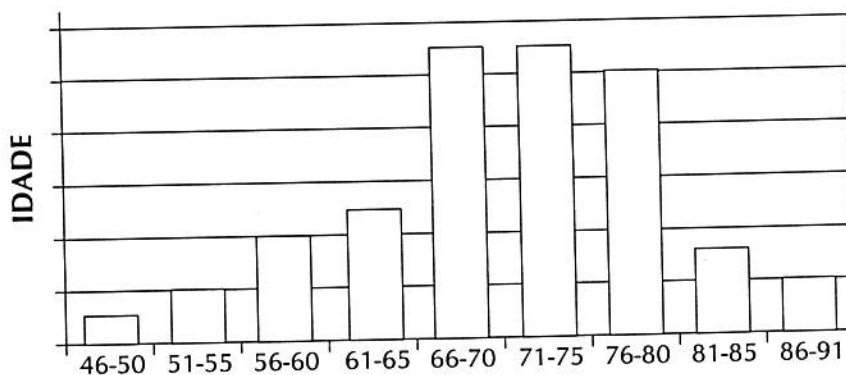


Gráfico 2

Distribuição dos pacientes analisados segundo a cor

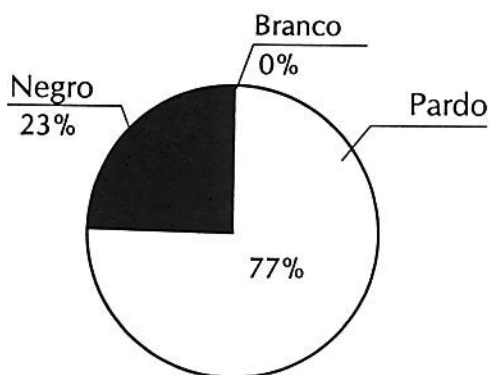


Gráfico 3

Distribuição dos pacientes segundo o consumo de álcool e/ou tabagismo.

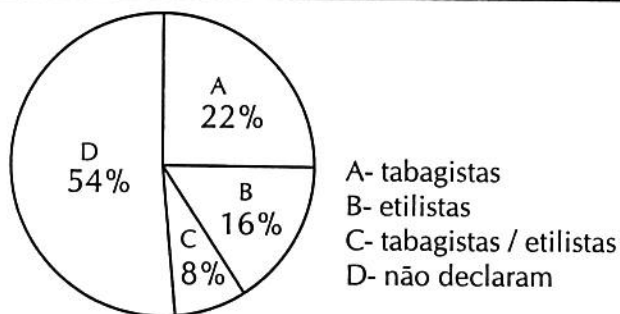


Gráfico 4

Resultado referente à presença de história familiar de câncer

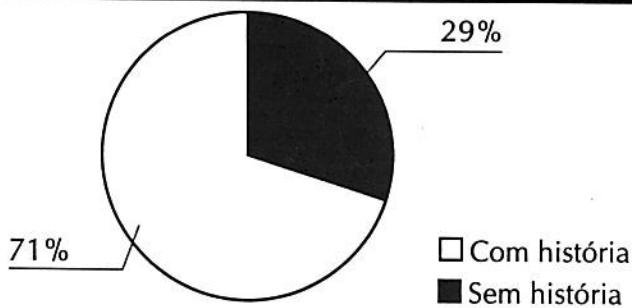


Gráfico 5

Casos com história familiar de câncer, segundo o grau de parentesco

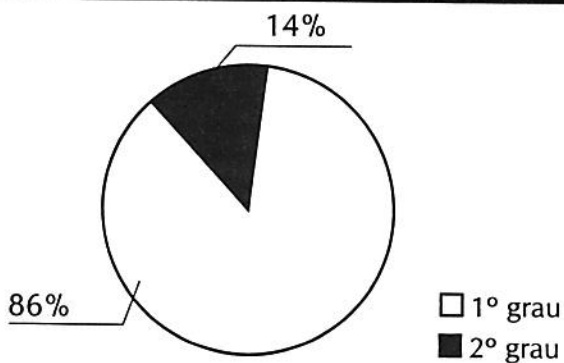


Gráfico 6

Distribuição dos pacientes segundo o estadiamento

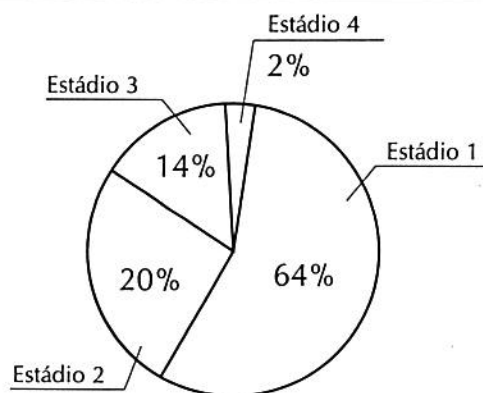


Gráfico 7

Distribuição dos pacientes segundo o índice Gleason

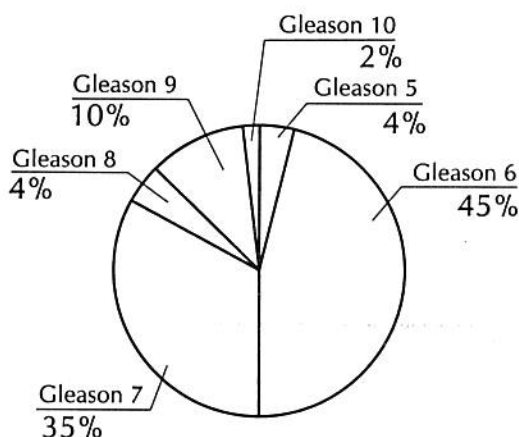
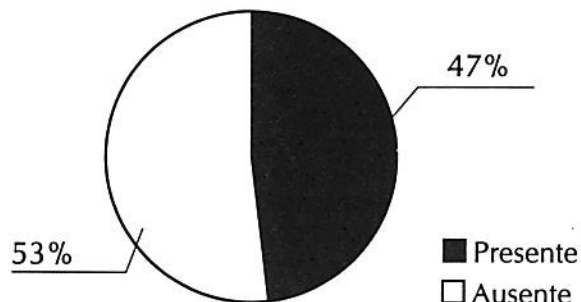


Gráfico 8

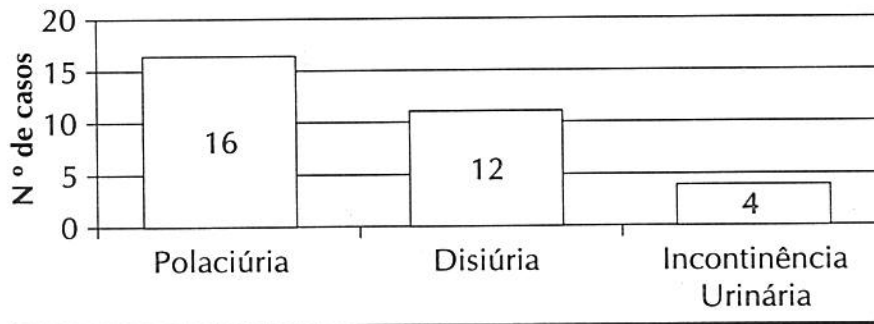
Resultados segundo a presença de distúrbio urinário nos pacientes



DISCUSSÃO

O Brasil apresenta um quadro sanitário em que se combinam doenças ligadas à pobreza, típicas dos países chamados de terceiro mundo, e doenças crônico-degenerativas, características de países ricos. Essa situação reflete, inquestionavelmente, as contradições do processo de desenvolvimento do país.⁴

Atualmente, o câncer constitui a segunda causa de morte por doença no Brasil. Na região Nordeste, o câncer de próstata é a neoplasia de maior predomínio. Na região Sudeste, esta neoplasia é a terceira mais prevalente, sendo que o estado de Minas Gerais se coloca em terceiro lugar em número de casos.²



Ainda não foi possível definir lesões verdadeiramente precursoras do CP, ao contrário do que ocorreu com o câncer do colo de útero, vulva e endométrio. O estudo dos fatores de risco para o CP é eventualmente difícil, pois estes estão inter-relacionados e há variedade na importância individual de cada um deles.

Nenhum fator de risco, de forma isolada, é tão importante quanto a idade, para o desenvolvimento do CP. Há relatos referindo uma curva segundo a idade, com um pico de incidência por volta dos 70 anos, com média de 71 anos no momento do diagnóstico.¹

Por razões desconhecidas, a doença é duas vezes mais frequente nos negros que nos brancos norte-americanos.³ No entanto, nossa casuística não mostra a mesma relação. Notamos uma predominância de pacientes brancos seguidos de pardos. Tal fato pode ser explicado, inicialmente, pela miscigenação racial no Brasil. Esta leva a uma dificuldade em se identificar com clareza a raça de um brasileiro. Outro fator relevante é a distribuição racial característica da cidade de Juiz de Fora. Há ainda que se considerar a eficiência do sistema público de saúde brasileiro (SUS) no tocante ao quesito da funcionalidade no processo de encaminhamento de pacientes ao Instituto Oncológico. Também pode ser considerado um componente genético, embora nenhum gene específico desse tipo de câncer tenha sido identificado.¹

Os aspectos concernentes ao estilo de vida das populações devem receber atenção quanto à gênese dos tumores, pois a persistência, a acentuação ou a introdução de novos hábitos pode induzir ou propiciar o desenvolvimento de neoplasias malignas. Entre esses hábitos, o tabagismo e o álcool aparecem como alguns dos mais importantes, estando diretamente relacionados com vários tipos de cânceres, como ocorre no de próstata.⁵ Notamos que 22% dos pacientes eram tabagistas durante um período considerável da vida (em média 35 anos). Em relação ao etilismo, 16% dos pacientes estudados eram etilistas, desde leves até crônicos. O estudo ainda apresentou 8% dos pacientes como sendo tabagistas e etilistas concomitantemente. Estima-se que o álcool contribua com cerca de 3% de todos os óbitos por câncer.⁶

Embora se desconheça a causa do câncer de próstata e nenhum gene específico desse tipo de câncer tenha sido identificado, há dados que demonstram um padrão de herança mendeliano de risco de câncer em algumas famílias. Verifica-se o risco de 2,1 a 2,8% maior de câncer de próstata entre homens com parentes de primeiro grau portadores deste do que em homens sem nenhuma história familiar da doença.¹ Nosso estudo mostrou que 29% dos pacientes avaliados apresentaram parentes portadores de alguma forma de neoplasia, sendo que, destes, 86% eram parentes de primeiro grau.

Os patologistas empregam comumente o sistema de marcação de Gleason para graduar o câncer de próstata. Esse método se baseia nos padrões morfológicos das glândulas, em vez dos deta-

lhes nucleares. Primeiro determina-se o padrão primário, que é o mais prevalente na peça. Depois se reconhece o padrão secundário, que é a configuração histológica.⁵ Nesse sistema, o padrão médio e o padrão mais indiferenciado do tumor recebem, respectivamente, uma graduação de 1 a 5. Somando-se essas duas graduações, obtém-se um resultado de 2 a 10. Tumores com escores de 2 a 4 são de grau baixo, de 5 a 7 são de grau intermediário e de 8 a 10 são de grau elevado. O prognóstico piora acentuadamente à medida que aumenta o grau do tumor.³ No trabalho realizado, verificou-se que 84% dos casos analisados, quando do diagnóstico da doença, apre-

sentavam índice Gleason entre 5 e 7 (grau intermediário da doença). Os outros 16% apresentavam índices entre 8 e 10. Assim, os dados revelam que o diagnóstico do CP foi tardio nessa casuística, o que piora o prognóstico dos pacientes.

Nesse estudo, analisamos também dados do estadiamento. A classificação de neoplasias malignas em grupos obedece a diferentes variáveis: localização, tamanho ou volume do tumor, invasão direta ou linfática, metástases à distância, diagnóstico histopatológico, produção de substâncias, manifestações sistêmicas, duração dos sinais ou sintomas, sexo e idade do paciente.⁴

Diversos sistemas de estadiamento podem ser concebidos tendo por base uma ou mais das variáveis mencionadas.⁴ O sistema de estadiamento mais utilizado é o preconizado pela União Internacional Contra o Câncer (UICC), denominado sistema TNM de classificação dos tumores malignos. Esse sistema baseia-se na extensão anatômica da doença, levando em conta as características do tumor primário (T), as características dos linfonodos das cadeias de drenagem linfática do órgão em que o tumor se localiza (N) e a presença ou ausência de metástase à distância (M). Esses parâmetros recebem graduações, geralmente de T0 a T4, de N0 a N3 e de M0 a M1, respectivamente.⁴

Quando as categorias T, N e M são agrupadas em combinações preestabelecidas, ficam distribuídas em estágios que, geralmente, variam de I a IV. Esses estágios podem ser sub-classificados em A e B, para se expressar o nível de evolução da doença.⁴

O Instituto Oncológico utilizou o TNM como sistema de estadiamento, no ano de 2002. Assim, 84% dos casos, quando do diagnóstico, apresentavam estágios II ou III, dados que parcialmente relacionam-se com os da literatura, que aponta cerca de 80% dos pacientes nos estágios III e IV.⁷ Os estágios III e IV representaram 34% de nossa casuística.

Do ponto de vista clínico, a doença localizada é notadamente assintomática. Pacientes com CP avançado podem apresentar sintomas obstrutivos urinários clássicos, como polaciúria, urgência, jato urinário intermitente com redução da força do calibre, nictúria e gotejamento.¹ Deve-se ter um elevado índice de suspeita em todos os homens com mais de 40 anos de idade que apresentam disúria, frequência ou dificuldade de micção, na ausência de obstrução uretral mecânica.⁸ Como a maioria dos cânceres de próstata aparece na porção posterior da glândula, os sintomas urinários tendem a ocorrer numa fase tardia da evolução da doença.³ Tal fato também foi observado neste trabalho, em que todos os pacientes que apresentavam alterações do trato geniturinário encontravam-se em fase relativamente avançada da doença (Gleason superior a 5).

Estudos epidemiológicos podem ser úteis no sentido de alertar para a prevenção, no diagnóstico precoce e no direcionamento de esforços para o combate ao câncer de próstata, em cada região avaliada.

CONCLUSÃO

Os pacientes com câncer de próstata no Instituto Oncológico, atendidos no ano de 2002, na maioria, apresentavam idade entre 66 anos e 80 anos (média de 71 anos), eram fumantes e/ou etilistas, tinham queixas urinárias, foram diagnosticados tardiamente e apresentaram significativa presença de parentes de primeiro grau sendo portadores de alguma forma de neoplasia maligna.



SUMMARY

PROSTATE CANCER. EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS OF 49 PATIENTS ATTENDED IN THE ONCOLOGIC INSTITUTE OF JUIZ DE FORA

The prostate cancer (PC) represents the second most common cause of death related to neoplasms in Brazilian men. The occurrence of this affection is related to many risk factors such as age, race, familiar history and social history. This alert us about the necessity to know the characteristics of the patient resident in a geographic area in order to establish comparisons with the literature. The objective of this study is to present the epidemiological index of 49 patients diagnosed with PC during the year of 2002 in the Oncologic Institute of Juiz de Fora, Minas Gerais (Instituto Oncológico de Juiz de Fora, Minas Gerais). The results revealed the prevalence of PC assault in patients with these profile: white, smokers, without a familiar history of cancer, Stadium II and Gleason Rate 6. The majority of the PC cases were diagnosed between 66 and 80 years of age and it was possible to observe a little predominance of the presence of any urinary disturbance in the studied group.

KEY WORDS

prostate cancer; epidemiology.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Judkins, AF; Levin, B; Boyer, KL; Ford, MB. Oncologia na Clínica Geral, 1ª edição, Guanabara Koogan, 2000.
- 2 - INCA. Controle do Câncer. Uma Proposta de Integração Ensino-Serviço, 3ª edição, Inca, 1991.
- 3 - Kernion, JB; Paulson, DF. Câncer Genito-urinário Diagnóstico e Tratamento, 1991.
- 4 - Rosenthal, S; Carignan, JR; Smith, BD. Oncologia Prática, 2ª edição, Revinter, 1995.
- 5 - Hermanek, P; Sobim, LH. TMN – Classificação dos tumores malignos, 4ª edição, Ministério da Saúde, 1989.
- 6 - Casciato, DA; Lowitz, BB. Manual de Oncologia, 2ª edição, Medsi, 1991.
- 7 - Harrison, PR. Medicina Interna, vol.2, 13ª edição, McGraw-Hill Interamericana, 1995.
- 8 - Homepage oficial do Ministério da Saúde/ Secretaria Executiva/ SUS – DATASUS – MS. Desenvolvida pelo Departamento de Informática do SUS, DATASUS. Disponível em <<http://www.datasus.gov.br>>.
- 9 - Gleason, DF. Veterans Administration Cooperative Research Group, Histologic Grading and Clinical. Staging of Prostatic Carcinoma. In: Tan-nenbaum, M, (ed) Urologic Pathologic The Prostate, LCA and Febiger, Philadelphia, 1977, pp 117-198.
- 10 - Schwartzmann, G. Oncologia Clínica Princípios e Prática, 1ª edição, Artesmédicas, 1991.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Dr. Olamir Rossini Júnior, Diretor proprietário do Instituto Oncológico de Juiz de Fora, pelo acesso aos prontuários dos pacientes. Agradecem também a todos os funcionários do Instituto Oncológico que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho.

DIAGNÓSTICO DE PNEUMONIA ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA

Bruno do Valle PINHEIRO, Edimar Pedrosa GOMES, Sérgio Paulo Santos PINTO, Júlio César Abreu de OLIVEIRA

Hospital Universitário da UFJF - Faculdade de Medicina da UFJF

INTRODUÇÃO

Pneumonia hospitalar é a infecção do parênquima pulmonar que se desenvolve depois de pelo menos 48 horas de internação, enquanto a pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) constitui um subgrupo da pneumonia hospitalar, que se desenvolve depois de pelo menos 48 horas de ventilação mecânica.¹

A pneumonia hospitalar é a infecção mais comum nas unidades de terapia intensiva e a ventilação mecânica é o seu principal fator de risco. Sua incidência é em torno de 6-8,6/1000 internações, com variações entre diferentes estudos. Em relação à PAV, os números também não são exatos, variando de 25% a 75%, ou de um a 20 casos por cada 1000 dias de ventilação mecânica. Estima-se um risco de 1% a 3% ao dia de ocorrência de pneumonia entre os pacientes em ventilação mecânica. Esse risco é maior nos primeiros dias de ventilação mecânica, diminuindo no decorrer dos dias de suporte ventilatório.^{2,3}

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O diagnóstico clínico de PAV é suscitado, inicialmente, a partir da identificação de uma nova opacidade alveolar ou da progressão de uma imagem anteriormente existente à radiografia de tórax, associado às seguintes manifestações:

- 1 - febre ($> 38^{\circ}\text{C}$) ou hipotermia ($< 35^{\circ}\text{C}$);
- 2 - leucocitose ($> 12000/\text{mm}^3$), leucopenia ($< 4000/\text{mm}^3$) ou mais de 10% de formas jovens;
- 3 - secreção traqueal purulenta.⁴

Esses critérios apresentam limitações importantes para o diagnóstico de PAV. Por exemplo, a presença de imagem radiológica associada a dois desses três critérios apresenta sensibilidade de 69% e especificidade de 75% para o diagnóstico, valores considerados baixos para uma doença com implicações tão graves. Ao mesmo tempo, outras condições podem determinar alterações radiográficas semelhantes, como síndrome do desconforto respiratório agudo, congestão, contusão, infarto pulmonar, atelectasias, neoplasias, hemorragia alveolar, pneumonia em organização criptogênica, entre outras. Esses fatos geram uma situação em que, se formos mais rigorosos no diagnóstico clínico, deixaremos de diagnosticar pacientes com PAV, mas, se formos menos rigorosos, diagnosticaremos como PAV outras condições clínicas.⁵

Para aumentar o rendimento do diagnóstico clínico, uma opção seria a realização de exames em secreções respiratórias. A utilidade desses testes ainda está em estudo e eles não têm aplicação clínica rotineira. Os principais testes já avaliados são a detecção e/ou dosagem, em secreções respiratórias, em geral obtidas por aspiração traqueal ou broncoscopia, de fibras de elastina, de interleucina,⁶ de procalcitonina e, mais recentemente, de TREM-1 (do inglês, *triggering receptor expressed on myeloid cells*). Dentre eles, a dosagem de TREM-1 parece ser o mais promissor, mas ainda requer estudos clínicos para comprovar sua utilidade.^{6,7}

DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

Embora o tratamento inicial da PAV deva ser empírico e iniciado no momento da suspeita clínica da infecção, é fundamental tentar identificar o seu agente etiológico. O tratamento empírico é baseado no conhecimento do perfil microbiológico de cada unidade de terapia intensiva, ou seja, no conhecimento dos agentes que mais freqüentemente causam PAV naquela unidade e nos seus perfis de sensibilidade aos antibióticos. Esse conhecimento só é possível com a investigação microbiológica sistemática das PAVs. O diagnóstico etiológico permite ainda ajustes na terapia iniciada empiricamente, a qual pode ser modificada em função do resultado microbiológico obtido.⁸

Diante da suspeita clínica de PAV, deve-se solicitar hemocultura, mesmo sabendo-se que sua positividade é baixa (inferior a 20%). Caso o paciente apresente derrame pleural, este deve ser punccionado e encaminhado para bacterioscopia. No entanto, as maiores chances de diagnóstico etiológico da PAV estão na análise das secreções respiratórias, que podem ser obtidas por técnicas invasivas (por broncoscopia) ou não-invasivas (sem broncoscopia).

Técnicas invasivas

A. Escovado brônquico protegido (EBP)

Essa técnica consiste em posicionar o broncoscópio logo acima do orifício de onde será colhida a amostra e avançar um cateter 3 cm a partir do final do aparelho. Progride-se uma cânula interna que resulta na ejeção de uma proteção localizada na extremidade do cateter para a via aérea. O cateter, então, é avançado para o subsegmento desejado, onde será feito o escovado. Após a realização do escovado, o cateter é recolhido para dentro da cânula interna e esta para dentro da cânula externa, sendo o conjunto removido do broncoscópio. Uma pequena fração da amostra pode ser usada para análise pelo Gram. O cateter é cortado de forma estéril e a escova é colocada em 1 ml de diluente e imediatamente submetida a cultura quantitativa. O ponto de corte para o diagnóstico de infecção é de 10^3 ufc/ml.⁹

B. Lavado broncoalveolar (LBA)

O LBA é obtido por broncoscopia, após a injeção e aspiração de 100 a 150 ml de soro fisiológico, em alíquotas de 20 ml, que depois são agrupadas e submetidas a cultura quantitativa. Culturas quantitativas acima de 10^4 ufc/ml (alguns autores consideram 10^5 ufc/ml) correlacionam-se com a presença de pneumonia. Nos últimos anos, equipamentos para a realização de LBA protegido, para evitar sua contaminação durante a passagem do broncoscópio pelas vias aéreas superiores, têm mostrado resultados semelhantes ou melhores do que os do LBA convencional.⁹

Técnicas não-invasivas

A. Aspiração da secreção traqueal

Tem como grande vantagem a simplicidade da técnica, tor-

nando o método facilmente disponível a qualquer momento nas unidades de terapia intensiva. A cultura qualitativa do aspirado traqueal de pacientes em ventilação mecânica não tem boa acurácia para o diagnóstico de pneumonia hospitalar em função de sua baixa especificidade. Entretanto, vários estudos sugerem que culturas quantitativas do aspirado traqueal, usando o ponto de corte de 10^5 a 10^6 ufc/ml, são aceitáveis para o diagnóstico, com resultados próximos aos obtidos por técnicas broncoscópicas.¹⁰

B. Mini-lavado broncoalveolar (mini-LBA)

Um cateter é inserido às cegas pela cânula traqueal até sua impação na via aérea. Em seguida, a injeção e aspiração de soro fisiológico permitem a obtenção de secreção das vias aéreas. O ponto de corte para o diagnóstico de PAV com o mini-LBA é de 10^3 ufc/ml.

Em todas essas técnicas de obtenção de secreções respiratórias, com exceção do EBP, é importante avaliar a qualidade do material colhido antes de enviá-lo para cultura. O LBA deve apresentar menos de 1% de células epiteliais e os colhidos de forma não-invasiva, menos de 10 células epiteliais por campo de pequeno aumento (100X). Materiais sem essas características devem ser desprezados. Além de avaliar a qualidade do material colhido, o exame direto pode fornecer outras informações importantes. As secreções colhidas por broncoscopia, na presença de pneumonia, em geral, têm mais de 10% de neutrófilos. A ausência dessa quantidade de neutrófilos pode direcionar para outra patologia. Outro achado útil é a presença de mais de 5% das células com bactérias no seu interior, com especificidade maior que 95% para PAV, podendo, inclusive, direcionar o esquema antimicrobiano inicial conforme o agente identificado seja gram-negativo ou gram-positivo.¹¹

Mesmo tomando-se todos os cuidados citados acima, as culturas quantitativas das secreções respiratórias têm importantes limitações no diagnóstico da PAV com possibilidades de falso-negativos e falso-positivos, devendo, pois, ser interpretadas dentro de um contexto clínico. Dentre as principais causas de falso-negativos, poderíamos citar o uso prévio de antibióticos, processamento e coleta inadequada do material e exame realizado no início da infecção. Os falsos positivos podem ocorrer em pacientes com doenças estruturais graves e colonizados, como DPOC e bronquiectasias e a presença de pneumonias polimicrobianas.^{9, 10}

4 – Técnicas invasivas versus técnicas não invasivas:

Nos últimos anos, foram publicados estudos comparando a eficácia das técnicas invasivas e não-invasivas no diagnóstico microbiológico da PAV. Alguns compararam os resultados microbiológicos das duas técnicas, enquanto outros optaram por avaliar o impacto de suas utilizações na evolução dos pacientes.

Em 2003, Arango e colaboradores publicaram um estudo realizado em dez UTIs da Espanha, comparando o aspirado traqueal (AT) com o EBP no diagnóstico da PAV. O diagnóstico etiológico foi definido pelo isolamento de uma bactéria em concentrações superiores a 10^3 ufc/ml para o EBP e superiores a 10^6 ufc/ml para o AT. Em um total de 120 casos inicialmente selecionados, o diagnóstico de PAV foi confirmado em 84, com uma concordância de 83,8%, entre os resultados obtidos pelas duas técnicas. Nesse mesmo estudo, o EBP apresentou sensibilidade de 68% e especificidade de 75% para o diagnóstico de PAV, enquanto o AT apresentou especificidade semelhante, mas sensibilidade inferior (75% e 54%, respectivamente). Alterando-se o ponto de corte do AT para acima de 10^5 ufc/ml, sua

sensibilidade aumenta para 71%, mas com comprometimento da especificidade, que diminui para 58%.¹²

Dois estudos brasileiros encontraram resultados semelhantes. Carvalho e colaboradores, em artigo publicado no *Jornal Brasileiro de Pneumologia*,¹³ e Correa,¹⁴ em tese apresentada na UFMG, compararam o AT com o LBA, com ponto de corte acima de 10^5 ufc/ml para ambos. A concordância entre os dois métodos foi muito boa nos dois estudos, sugerindo que o AT é uma boa alternativa em relação aos métodos broncoscópicos, embora as chances de falsos-positivos com o AT, quando se usa o ponto de corte de 10^5 ufc/ml, sejam maiores.

Os estudos que compararam a evolução dos pacientes com PAV conforme o tratamento fosse conduzido baseado em técnicas invasivas ou não-invasivas de diagnóstico microbiológico apresentaram resultados, até certo ponto, conflitantes. Em estudo prospectivo, realizado no Hospital Universitário de Barcelona, Ruiz e colaboradores avaliaram 76 pacientes com diagnóstico de PAV divididos em dois grupos, um com pesquisa diagnóstica por AT e outro por EBP e BAL. Após antibioticoterapia empírica inicial, o tratamento era modificado em função dos achados microbiológicos, o que ocorreu em 18% dos pacientes submetidos ao AT e em 28% dos submetidos à broncoscopia. Não houve, entre os dois grupos, diferença em relação à mortalidade (46% no grupo submetido ao AT e 38% no grupo submetido à broncoscopia, com $p=0,46$) e nem em relação à duração da ventilação mecânica ou da internação na UTI.¹⁵ Resultados semelhantes foram encontrados por Sanchez-Neto e colaboradores, que estudaram 51 pacientes,¹⁶ e Violan e colaboradores, que estudaram 91 pacientes com PAV.¹⁷ Nesses dois estudos, a evolução dos pacientes não variou conforme a investigação etiológica da PAV fosse feita com AT ou com técnicas broncoscópicas. Além da possibilidade das técnicas terem eficácias comparáveis, outro fator que pode explicar esses resultados é que a mudança do esquema empírico é menos importante na evolução do paciente do que a escolha inicial correta.

No sentido oposto aos estudos acima, Fagon e colaboradores encontraram diferenças importantes na evolução de pacientes com PAV cujos tratamentos foram guiados por técnicas invasivas ou não. Foram estudados 413 pacientes com PAV, recrutados de 31 UTIs da França. Os pacientes conduzidos com técnicas invasivas usaram menor número de antibióticos, apresentaram menor colonização por *Cândida* sp e tiveram menor mortalidade ao final de 14 dias (16% vs. 26%, com $p=0,02$), embora com mortalidade semelhante ao final de 28 dias (31% vs. 39%, com $p>0,2$). Nesse estudo, os autores usaram dados da bacterioscopia do material colhido pelas técnicas invasivas na escolha do tratamento inicial, o que pode ter contribuído para melhor evolução. Além disso, resultados negativos com a técnica invasiva podem ter chamado a atenção para outros possíveis focos de infecção, que foram diagnosticados em 22 pacientes estudados invasivamente e só em 5 estudados com AT.¹⁸

Em resumo, podemos dizer que, embora não haja consenso sobre o assunto, o AT é uma opção eficaz para o diagnóstico etiológico da PAV. Suas possíveis pequenas desvantagens em relação às técnicas invasivas não devem restringir sua realização, principalmente quando a broncoscopia não está disponível ou quando sua realização implica em retardo na coleta do material. Vale a pena, ainda, ressaltar que mais importante do que discutir a superioridade de uma ou outra técnica é reforçar a importância de se pesquisar a etiologia da PAV, tanto para ajustar o tratamento do paciente quanto para ter o perfil etiológico da UTI, que permitirá a otimização dos tratamentos iniciais empíricos, ponto fundamental para a boa evolução dos pacientes.

**DIAGNOSIS OF MECHANICAL
VENTILATION-ASSOCIATED PNEUMONIA**

Hospital-acquired pneumonia is the most frequent nosocomial infection among critically ill patients and patients receiving ventilatory support are at increased risk for developing it. Remarkable progress in the understanding of ventilator associated pneumonia (VAP) has been made over the last years. Controversy persists, however, regarding the optimal method of diagnosis. This article reviews the usefulness of different diagnostic techniques, comparing the results obtained with invasive and non-invasive strategies.

KEY WORDS

ventilator associated pneumonia - diagnostic.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 – Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 165:867-903.
- 2 – George DL. Epidemiology of nosocomial pneumonia in ICU patients. Clin. Chest Med. 1995; 16:29-44.
- 3 – Chevret S, Hemmer M, Carlet J, Langer M. Incidence and risk factors of pneumonia acquired in intensive care units. Results from a multicenter prospective study on 996 patients. Intensive Care Med. 1993; 19:256-64.
- 4 – Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP, Thomas GD. Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli. The significance of colonization of the respiratory tract. Ann. Intern. Med. 1972; 77:701-6.
- 5 – Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Domart Y, Trouillet JL, Gibert C. Evaluation of clinical judgement in the identification and treatment of nosocomial pneumonia in ventilated patients. Chest 1993; 103:547-53.
- 6 – Gibot S, Cravoisy A, Levy B, Bene MC, Faure G, Bollaert PE. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cell and the diagnosis of pneumonia. N. Engl. J. Med. 2004; 350:451-8.
- 7 – Torres A, Ewig S. Diagnosing ventilator-associated pneumonia. N. Engl. J. Med. 2004; 350:433-5.
- 8 – Höffken G, Niederman MS. The importance of a de-escalating strategy for antibiotic treatment of pneumonia in the ICU. Chest 2002; 122:2183-96.
- 9 – Meduri GU, Chastre J. Standardization of bronchoscopic techniques for ventilator-associated pneumonia. Chest 1992; 102:557s-64s.
- 10 – Papazian L, Thomas P, Garbe L, Guignom I, Thirion X, Charrel J et al. Bronchoscopic or blind sampling techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 152:1982-91.
- 11 – Kollef MA, Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patients outcomes. Chest 1998; 113:412-20.
- 12 – Arango MV, Marti AT, Ordenana JI, Lerma FA, Joaquinete NC, Casado MH, León JPT et al. Diagnostic value of quantitative cultures of endotracheal aspirate in ventilator-associated pneumonia: a multicenter study. Arch. Bronconeumol. 2003; 39:394-9.
- 13 – Carvalho VCF, Winkeler GFP, Costa FAM, Bandeira TJG, Pereira EDB, Holanda MA. Concordância entre o aspirado traqueal e o lavado broncoalveolar no diagnóstico das pneumonias associadas à ventilação mecânica. J. Bras. Pneumol. 2004; 30:26-38.
- 14 – Corrêa RA. Estudo comparativo do lavado broncoalveolar e do aspirado traqueal no diagnóstico e tratamento da pneumonia associada à ventilação mecânica. Belo Horizonte, 2003. (Tese-Doutorado – Universidade Federal de Minas Gerais).
- 15 – Ruiz M, Torres A, Ewig S. Non-invasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. Evaluation and outcome. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 162:119-125.
- 16 – Violán JS, Fernández JA, Benítez AB et al. Impact of quantitative invasive diagnostic techniques in the management and outcome of mechanically ventilated patients with suspect pneumonia. Crit. Care Med. 2000; 28:2737-2741.
- 17 – Sanchez-Nieto JM, Torres A, Garcia-Cordoba F, El-Ebiary M, Carrilo M, Ruiz J et al. Impact of invasive and noninvasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 157:371-6.
- 18 – Fagon JY, Chastre J, Wolff M et al. Strategies for management of suspect of ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. Ann Intern. Med. 2000; 132:621-630.

ABORDAGEM DO HEPATOCARCINOMA NA CIRROSE: ANÁLISE DOS ESCORES, ÍNDICES E CLASSIFICAÇÕES

Cleber Soares JÚNIOR, Carlos Augusto GOMES, Dircênio Marques de OLIVEIRA, Iomar Pinheiro CANGUSSU, Rodrigo de Oliveira PEIXOTO, Eduarda Carrano de Castro Azevedo LELIS, Valesca de CARVALHO Tavares

Hospital Universitário da UFJF - Faculdade de Medicina da UFJF - Hospital Monte Sinai

RESUMO

A cirrose hepática se constitui no mais importante risco para o desenvolvimento do carcinoma hepatocelular. O estágio e a forma de crescimento tumoral, bem como a severidade da doença de base, a condição fisiológica do doente e o tratamento aplicado são fatores que determinam o prognóstico desses pacientes. Com o intuito de discriminar diferentes estratégias terapêuticas, de acordo com os fatores prognósticos, vários sistemas de classificação foram desenvolvidos. Esta revisão avalia os sistemas atualmente em utilização e suas aplicações. De fato, nenhum sistema classificatório prognóstico preenche os critérios para estratificação dos pacientes em grupos com diferentes prognósticos e recomendações terapêuticas.

PALAVRAS-CHAVE

hepatocarcinoma; cirrose

INTRODUÇÃO

O tratamento atual do hepatocarcinoma (HCC) exige o conhecimento de uma série de questões de ordem clínica, cirúrgica e patológica que, em última análise, devem ser consideradas antes da terapia definitiva, paliativa ou curativa, já que um amplo espectro de procedimentos pode ser aplicado, sejam terapias ablativas, cirurgias, quimioterapia e/ou transplantes.

Em face a essa gama de opções, cabe ao cirurgião e ao hepatologista conhecer as condições em que estão indicadas cada uma das diversas condutas. Isso se faz importante em virtude da heterogeneidade dos pacientes, seja decorrente dos aspectos relacionados ao tumor, ou relacionados à reserva de função hepática. Cabe, então, a primeira afirmação, de que doentes com hepatocarcinoma, mas sem cirrose hepática subjacente, devem ser tratados conforme as diretrizes oncológicas pré-estabelecidas, considerando-se que até 75% a 80% de parênquima hepático pode ser ressecado sem que ocorra falência hepática pós-operatória. A cirurgia, assim, pode seguir normas básicas que consistem, principalmente, em ressecção com margens livres.

O mesmo não pode se aplicar aos doentes com hepatocarcinoma em um fígado cirrótico. Nestes, a baixa reserva funcional hepática será o maior limitador da ressecção e, junto com critérios oncológicos, ditarão a conduta: terapias não-resseccionais ou transplante.

O tratamento do hepatocarcinoma compreende um conjunto de métodos, nem sempre equiparáveis, quase nunca superponíveis, algumas vezes aditivos ou sinérgicos na tentativa de

Tabela 1

Tratamento relativos ao hepatocarcinoma

Ressecção hepática (hepatectomias regradas ou não)
Quimioterapia sistêmica
Transplante ortotópico de fígado
Terapias locorregionais:
 Quimioembolização transarterial
 Embolização transarterial
 Quimioterapia transarterial
 Radioterapia transarterial
 Injeção percutânea de etanol
 Injeção percutânea de ácido acético
 Crioterapia (percutânea ou cirúrgica)
 Radiofrequência
 Embolização transarterial + ablação térmica

erradicação do tumor (Tabela 1).

As formas básicas de tratamento constituem ressecção, transplante e métodos ablativos. A ressecção constitui a terapia padrão, contra a qual os outros procedimentos são comparados. Apresenta alta morbidade e não previne a recorrência, já que a doença de base predispõe à metacronicidade. A hepatectomia total associada ao transplante trata a doença de base, além da extirpação tumoral, mas tem a limitação do número de doadores de órgãos e dos critérios de seleção daqueles pacientes que se beneficiam desse tipo de tratamento. As ablações constituem-se em procedimentos menos invasivos, podendo ser realizados durante procedimentos cirúrgicos, ou mais comumente de forma percutânea. Têm potencial curativo, podem se constituir em método paliativo enquanto se aguarda na lista de espera para transplante e têm menor morbidade. No entanto, não permitem um completo estadiamento das lesões e, assim como as ressecções, não previnem a recorrência (doença multicêntrica).

Diversos modelos com formas combinadas de tratamentos, além daquele referido acima, já estiveram, ou estão em teste. Assim, terapias ablativas (radiofrequência, injeção percutânea de etanol) seguidas de transplante, quimioembolizações antes de ressecções hepáticas, dentre outros, apesar de consistirem opções atraentes para tratamento do hepatocarcinoma, nem sempre se seguem de melhora da qualidade de vida ou de aumento da sobrevida.

Esse dado é importante e vai além no que se refere a opção pelo transplante ortotópico de fígado. Os pacientes com tumores únicos de até 5 cm ou tumores múltiplos em número máximo de 3 e menores que 3 cm têm indicação de transplante (critérios de Milão). A sobrevida após o transplante é excelente, entretanto muitos pacientes apresentarão progressão da doença enquanto aguardam na lista para transplante (4%/ mês) e, nesse caso, perderão a indicação para o transplante hepático

("caem da lista"). Aqueles pacientes que não alteram seu estágio, provavelmente, são possuidores de câncer menos agressivo.¹ Com o intuito de se evitar que os pacientes transitem de um grupo (estágio) para outro, aplicam-se terapias locorregionais – radiofreqüência e injeções percutâneas – para controle local dos tumores enquanto esperam pelo OLT. Disso decorre que esses pacientes estão expostos aos riscos desses métodos, sejam riscos em função da morbimortalidade inerente ao procedimento, relativos à função hepática ou comprometimento do estadiamento do hepatocarcinoma (acidentes de punção podem piorar o estágio da doença).

De outra forma, mesmo que haja um controle adequado do tumor no período pré-transplante, o paciente está, em função da gravidade de sua doença de base, exposto a um risco de mortalidade alto, bem acima da população geral. Llovet et al¹ é muito claro quando mostra seus resultados e conclui ser necessário, talvez obrigatório, incluir nas estatísticas de mortalidade e sobrevida o número daqueles que nem chegaram a ser submetidos ao OLT (que faleceram na lista de espera), mas para os quais foi indicado esse procedimento, desta forma, atestando a relação da atitude médica com o prognóstico do doente.

Como escolher o melhor tratamento para cada doente constitui o objetivo desta revisão. Não vamos nos ater às técnicas cirúrgicas das diversas hepatectomias (regradas ou não) e nem dos transplantes (*standard* e *piggy back*). Da mesma forma, não discutiremos os vários quimioterápicos e seus resultados. Será dada ênfase na escolha do método melhor aplicado a cada situação em função da cirrose e do estadiamento tumoral.

FATORES PROGNÓSTICOS

Algumas considerações devem ser feitas a respeito das variáveis que influenciam a evolução dos doentes.

Nos pacientes com hepatocarcinoma com cirrose compensada, a progressão tumoral usualmente é a causa do óbito. Nesses casos, várias opções terapêuticas estão disponíveis. Entretanto, naqueles portadores de HCC com cirrose avançada ou descompensada, a *causa mortis* normalmente é a falência hepática, outros tratamentos além do transplante são bastante limitados.

De fato, a morte nos primeiros 5 anos após de ressecção hepática é muito rara naqueles pacientes em que não há fibrose importante ou cirrose. Os dados sugerem que a doença hepática crônica age como campo para malignização (multicentricidade), contribuindo com novos HCC.^{2,3,4}

Os fatores que determinam o prognóstico são:

- Extensão anatômica do tumor (estadiamento)
- Tamanho da maior lesão
- Número de lesões
- Envolvimento uni ou multilobar
- Invasão vascular
- Metástase
- Agressividade do tumor (grau)
- Histologia (diferenciação)
- Marcadores tumorais (alfa-fetoproteína, decarboxiprotrombina)
- Tempo de crescimento ("doubling time")
- Frequência de mutação
- Severidade da doença de base
- Idade ou estado funcional do paciente
- Tratamento empregado

CLASSIFICAÇÕES

Com o propósito de avaliar e estratificar os doentes com hepatocarcinoma, assim como incluí-los em um programa de tratamento que esteja de acordo com sua doença, foram criados

diversos scores e classificações (Tabela 2). Estes têm como objetivos: melhor adaptar os pacientes a uma forma de terapia condizente com sua reserva funcional hepática,² número, localização e tamanho dos nódulos,³ presença ou não de hipertensão porta e varizes de esôfago,⁴ metástases à distância e ascite. O mais importante é que as diversas classificações propostas tentam ser prognósticas. Tentam aplicar o melhor tratamento a um determinado doente, com os melhores resultados possíveis previstos e menor número e intensidade de complicações ou mortalidade. Além da individualização do tratamento, também permite a comparação de resultados.

Nenhum método atingiu consenso e unanimidade, entretanto, alguns, apesar de diferentes, merecem destaque quanto à sua apresentação e resultados. A simplicidade de algumas classificações fez com que fossem amplamente utilizadas, mas as diversas formas de apresentação do hepatocarcinoma impõem que sejam mais específicos e detalhistas, e que mais variáveis sejam consideradas. A complexidade extrema de algumas classificações limita sua utilização, permite uma melhor estratificação dos doentes e de seus tratamentos, mas dificulta a comparação de dados de serviços diferentes. De fato, nenhum sistema é, até o momento, universalmente aceito.^{5,6}

Tabela 2

Classificações, índices e escores prognósticos

- Child-Pugh
- Karnofsky
- PST (performance status test)
- Okuda (Japão)
- TNM: UICC (Union Internationale Contre le Cancer)
- AJCC (American Joint Committee on Cancer)
- CLIP (Cancer of the Liver Italian program)
- CUPI (Chinese University Prognostic Index)
- ALTSG (American Liver Tumor Study Group): TNM modificada
- BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer)
- Francesa

CHILD-PUGH-TURCOTTE

A classificação de Child-Pugh⁷ se presta a uma avaliação da função hepática (Tabela 3) sem, no entanto, determinar diretrizes referentes ao processo tumoral. Apesar de ter sido advogada como tendo valor preditivo nos pacientes com HCC, ela utiliza somente variáveis que refletem o estado funcional hepático e efetivamente tem significância prognóstica para selecionar os doentes graves baseando-se nestas variáveis (Child-Pugh C), mas tem valor limitado para mensurar a reserva hepática nos estágios iniciais da doença, quando as opções terapêuticas radicais (ressecção cirúrgica) podem estar indicadas.

Tabela 3 (a e b)

Classificação de Child-Pugh

PONTOS			
Parâmetro	1	2	3
Ascite	Ausente	Leve (não controlada)	Tensa (não controlada)
Encefalopatia	Ausente	Graus I-II	Graus III-IV
Albumina sérica (g/dl)	> 3,5	2,8 - 3,5	< 2,8
Bilirrubina sérica (mg/dl)	< 2,0	2,0 - 3,0	> 3,0
Tempo de protrombina-RNI	< 4	4 - 6	> 6

Tabela 3b

Pontuação	Gravidade da Cirrose	Sobrevida em 1 e 2 anos
5 a 6 pontos	Grau A Cirrose compensada	100% - 85%
7 a 9 pontos	Grau B Cirrose passível de compensação	80% - 60%
10 a 15 pontos	Grau C Cirrose descompensada	45% - 35%

ÍNDICE DE KARNOFSKY E PERFORMANCE STATUS

As classificações de Karnofsky (Tabela 4) e PS (Tabela 5) se baseiam na estratificação dos doentes de acordo com o grau de comprometimento funcional, ou síndromes constitucionais: limitações, restrições que a doença (notadamente neoplásicas) impõem à qualidade de vida dos pacientes.^{8,9} São índices que estimam o estado físico dos doentes, sua performance e prognóstico após procedimento terapêutico, além de determinar sua adequação ou não a determinada terapia. São usualmente utilizadas separadamente, entretanto a Classificação de Barcelona se utiliza do Performance Status Test (PST) para identificar os casos terminais (*end-stage*), e a classificação francesa se utiliza do índice de Karnofsky. Esses escores nada dizem a respeito das variáveis morfológicas tumorais, mas comportam importantes dados a respeito da suficiência (ou não) de um estado clínico que permita algum tratamento, ou que impõe suporte clínico mais intenso.

Mais especificamente, a Escala de Karnofsky questiona e pontua de acordo com as atividades realizadas ou não pelos doentes e de acordo com a presença ou não de sinais e sintomas. Foi inicialmente criada para avaliar ou estimar a aceitabilidade a tratamento quimioterápico (Tabela 4).

Tabela 4a**Índice de Performance de Karnofsky**

Atividades e cuidados	
Atividades normais sem cuidados especiais	10 pontos
Incapacidade para trabalhar normalmente	20 pontos
Incapacidade para cuidar de si mesmo	30 pontos
Aspectos específicos	
Sem evidência de doença e sem queixas físicas	1 ponto
Sinais e sintomas menores da doença	2 pontos
Sinais da doença, esforço para exercer atividades	3 pontos

Tabela 4b

11	100%	Normal, sem sinal da doença
12	90%	Sintomas menores, pode viver normalmente
13	80%	Atividade normal com algum esforço
21	70%	Incapaz de atividades normais, mas capaz de cuidar de si mesmo
22	60%	Requer ajuda ocasional com cuidados pessoais
23	50%	Incapacitado
31	40%	Necessita assistência de enfermagem, médicos, não hospitalizado
32	30%	Muito incapacitado, hospitalizado
33	20%	Muito doente, necessita suporte ativo
34	10%	Moribundo

Sorensen *et al*⁹ estratificaram pacientes conforme a execução ou não de atividades e conforme o tempo que o paciente permanece na cama. Essa classificação apresenta menor variabilidade entre observadores quando as categorias são agrupadas em 0, 1 - 2 e 3 - 4 (Tabela 5).

Tabela 5**Determinação do Performance Status (PS) nos doentes portadores de câncer**

PS 0	Atividades normais
PS 1	Alguns sintomas, tratamento quase todo ambulatorial
PS 2	Menos de 50% do dia acamado
PS 3	Mais de 50% do dia acamado
PS 4	Permanece todo o tempo na cama

CLASSIFICAÇÃO DE OKUDA

A classificação de Okuda (Tabela 6), largamente aplicada na década de 80,¹⁰ foi a primeira a avaliar tanto os parâmetros referentes à massa tumoral quanto aqueles consoantes à reserva funcional hepática - albumina, ascite, bilirrubina, menos ou mais de 50% de parênquima hepático envolvido. Em verdade, essa classificação apropriadamente estratificava os doentes em um período em que o diagnóstico era feito em estágios avançados ou sintomáticos. De fato, a classificação de Okuda não leva em conta se o tumor é unifocal, multifocal ou difuso, ou ainda se apresenta invasão vascular, todas estas variáveis prognósticas.

O estágio Okuda III efetivamente identifica os doentes em estado avançado da doença e que não devam entrar em nenhum protocolo de tratamento. Entretanto, na atualidade, em função dos aprimoramentos diagnósticos e terapêuticos, lidamos com tumores bem menores e com mais terapias disponíveis, o que fez necessárias nova classificação. Ainda assim, com todas essas limitações, pode-se concluir que pacientes com escore de Okuda 3 - 4 dificilmente estarão aptos a serem submetidos a algum tratamento para seus tumores, apenas compensação da função hepática. A classificação de Barcelona se utiliza da classificação de Okuda como uma de suas variáveis.¹

Tabela 6**Classificação de Okuda**

Pontos	0	1
Bilirrubina	< 3	> 3
Albumina	> 3	< 3
Ascite	Ausente	Presente
Extensão tumoral	< 50%	> 50%

Pontuação mínima: 0

Pontuação máxima: 4

TNM: UICC (UNION INTERNATIONALE CONTRE LE CANCER)

O sistema de classificação TNM é o mais utilizado pelos oncologistas no que se refere ao estadiamento dos tumores. O sistema antigo (anterior à sexta edição) utilizava variáveis que refletiam apenas a morfologia tumoral e, no entanto, o prognóstico dos hepatocarcinomas depende tanto da cirrose subjacente quanto do tumor. Assim, estudos já determinaram que essa classificação carecia de valor prognóstico para os HCC precoces, passíveis de serem tratados por ressecção ou transplante, apesar desse sistema ter sido defendido como método de escolha para avaliar a evolução após esses tratamentos.^{11,12}

A nova classificação TNM (UICC) para os hepatocarcinomas é idêntica àquela feita pela AJCC de acordo com um estudo internacional multicêntrico,¹³ e merece atenção especial em virtude da nova abordagem que é feita para esses tumores. Será analisada no próximo item.

Tabela 7a

Estadiamento AJCC e TNM (UICC)

Tumor primário (T)	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
T1	Tumor único sem invasão vascular
T2	Tumor único com invasão vascular ou múltiplos tumores < 5 cm
T3	Múltiplos tumores > 5 cm, ou tumores envolvendo ramo maior das veias portas ou hepáticas
T4	Tumor invadindo diretamente órgãos adjacentes (excetuando vesícula biliar) ou com perfuração da víscera
Linfonodos regionais (N)	
MX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástases em linfonodos regionais
N1	Metástases em linfonodos regionais
Metástases à distância	
MX	A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
M0	Ausência de Metástase à distância
M1	Presença de metástase à distância

Tabela 7b

Estadiamento

Estágio I	T1	N0	M0
Estágio II	T2	N0	M0
Estágio IIIA	T3	N0	M0
Estágio IIIB	T4	N0	M0
Estágio IIIC	Qualquer T	N1	M0
Estágio IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1

SCORE DE FIBROSE

Score de Fibrose

F0: escore de fibrose 0-4 (nenhuma à moderada fibrose)

F1: escore de fibrose 5-6 (fibrose severa à cirrose)

O escore de fibrose definido por Ishak é recomendado em virtude do seu valor no prognóstico e na sobrevida. A escala utilizada varia de 0 a 6.

O acréscimo da graduação da fibrose à classificação TNM¹³ se deve em parte, ao trabalho de Ishak et al,¹⁴ que constituiu em um trabalho multi-institucional, participando pacientes dos Estados Unidos e do Japão. Esse trabalho mostrou prognóstico pior naqueles pacientes em que havia microinvasão vascular ou invasão de grandes vasos, número e tamanho de lesões e presença de fibrose grave ou cirrose. Na classificação de Ishak, graus 0 - 2 correspondem à fibrose mínima, graus 3 - 4 à presença de pontes fibrosas incompletas (fibrose moderada) e graus 5 - 6 à presença de fibrose completa ou cirrose. Deve ser enfatizada a importância dessa nova variável, como comprova o próprio trabalho, no qual pacientes portadores de tumor estágio T1 F0 têm sobrevida em

5 anos de 64%, enquanto aqueles T1 F1 têm 49%. A diferença na sobrevida também ocorre com: T2 F0, de 46%, T2 F1, de 30%, T3 F0, de 17%, T3 F1 de 9%. É realmente uma visão muito simplista acreditar que o prognóstico dos hepatocarcinomas está associado apenas ao seu número e tamanho.

Outro fator importante constitui a graduação histológica dos hepatocarcinomas. Em 2001, Jonas et al¹⁵ relataram relação importante entre presença de invasão vascular e mortalidade. Pacientes com invasão apresentavam sobrevida, em 10 anos, de 36%, enquanto naqueles sem invasão, esse índice atingia 79%. Além desses dados, esse trabalho também mostrou que aqueles tumores com graduação histológica diferente evoluíam de forma diversa. Pacientes com tumores bem diferenciados (G1) pela classificação de Edmonson-Steiner¹⁶ apresentavam sobrevida em 10 anos, de 63%, àqueles moderadamente diferenciados (G2) coube uma sobrevida de 68%, e 27% para aqueles com tumores pouco diferenciados (G3). Esnaola et al, em 2002,¹⁷ mostrou que, entre os fatores considerados como variáveis independentes de risco para presença de invasão vascular (microinvasão), estavam a ocorrência de tumores maiores que 4

Tabela 8

Escore segundo AJCC

Escore 1: Edmonson-Steiner 1-2 + Child A + Fibrose 0-4

Escore 2: Edmonson-Steiner 3-4 ou Child B/C Fibrose 5-6

Escore 3: Duas condições do score 2

Tabela 8a

Escore segundo AJCC

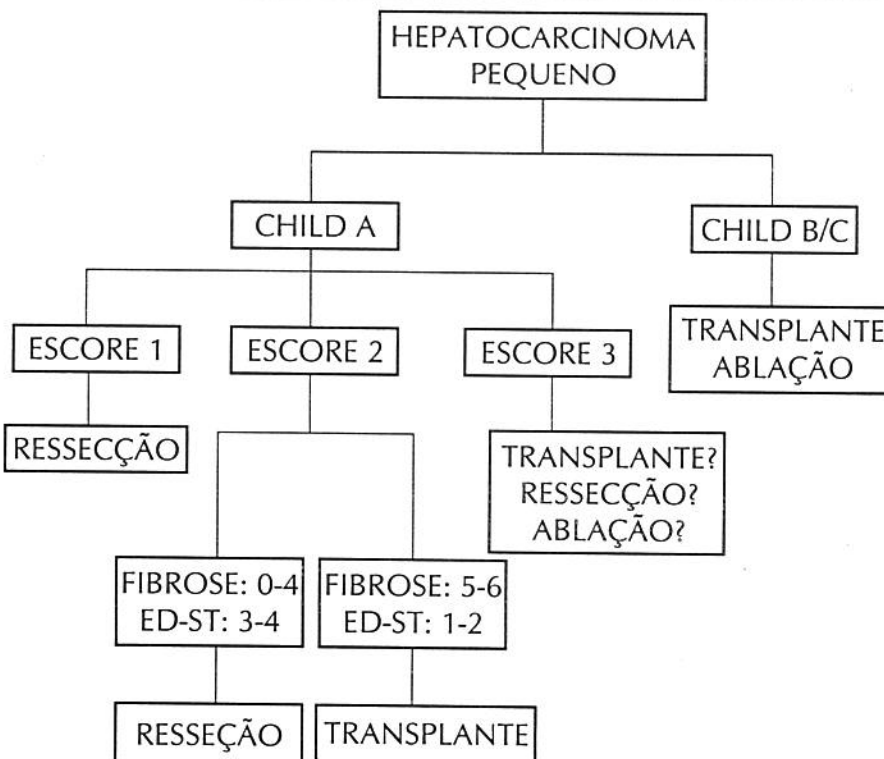
Escore 1 : Edmonson-Steiner 1-2 + Child A + Fibrose 0-4

Escore 2: Edmonson-Steiner 3-4 ou Child B/C Fibrose 5-6

Escore 3: Duas condições do score 2

Algoritmo 1:

Algoritmo de Priorização de tratamento segundo a AJCC



cm e uma classificação G3 (pouco diferenciados) pelos critérios de Edmondson-Steiner.

Way et al,¹⁸ em uma revisão multicêntrica, em que participaram 4 centros de cirurgia hepatobiliar de referência estudando 318 doentes, identificou entre os fatores capazes de prever (pré-operatório) a recorrência após ressecção de hepatocarcinomas menores de 5 cm: grau de fibrose 5 – 6 (F1), graduação histológica G3–G4 e Child-Pugh B – C.

Dessa forma, criaram-se escores e um algoritmo de priorização de tratamento (Tabela 8 e Algoritmo 1).

CLIP – CANCER OF THE LIVER ITALIAN PROGRAM (MILÃO)

A necessidade de melhorar a seleção dos pacientes candidatos a transplante, em virtude dos resultados insatisfatórios até então obtidos, motivou vários serviços a buscarem escores que, quando aplicados aos pacientes com cirrose e hepatocarcinoma, selecionassem aqueles em que ocorreriam resultados semelhantes àqueles com cirrose mas sem tumor evidenciável pelos métodos de imagem (excluem-se os tumores incidentais).

Mazzaferro et al,¹⁹ em 1996, descreveu critérios, até o momento utilizados em todo o mundo, que permitiam uma sobrevida após transplante hepático em 4 anos, de 75%, equiparável aos pacientes sem hepatocarcinoma. Apenas pacientes com tumores menores que 5 cm ou aqueles com 3 tumores de até 3 cm obtinham esses resultados, desde que não houvesse invasão vascular.

A classificação italiana combina critérios relativos a função hepática (Child-Pugh) com características tumorais (multifocal, solitário, difuso), presença ou não de invasão vascular e níveis de alfa-fetoproteína.²⁰ Todos esses fatores já demonstrados separadamente como adversos para o prognóstico¹¹ (Tabela 9).

Tabela 9

Esquema de priorização de tratamento segundo a classificação BCLC

Pontos	0	1	2
Child-Pugh	A	B	C
Lesão hepática	Lesão única, 1 lobo	Multinodular, 1 lobo	Multinodular em 2 lobos ou difuso
α - fetoproteína (AFP)	< 400	> 400	> 400
Trombose Veia Porta	Não	Sim	Sim

Percebe-se, assim, que esse escore é fortemente influenciado pelos parâmetros hepáticos (severidade da doença, AFP e trombose portal) e menos pelas variáveis tumorais.

Levy et al, em 2002,²¹ comparou a utilização da classificação italiana com o escore de Okuda em 257 pacientes. Os resultados mostraram uma sobrevida em 5 anos, de 67% para o grupo CLIP estágio 0, enquanto o grupo Okuda 1 apresentou 35%. O grupo CLIP 0 definiu melhor aqueles com bom prognóstico, sendo que aqueles com escore maior ou igual a 4 tiveram pior prognóstico. A classificação de Okuda falhou em identificar 2 terços dos pacientes com prognóstico ruim.

CUPI: CHINESE UNIVERSITY PROGNOSTIC INDEX

O sistema chinês de classificação foi estabelecido pelo Sétimo Comitê em Cancer Hepático da Associação Chinesa Anticancer (7th NCLCCAA). Foram estudados 1038 pacientes com HCC submetidos a tratamento cirúrgico (TABELA 10).

A classificação chinesa foi considerada mais discriminante em prever a sobrevida dos pacientes com hepatocarcinoma que a classificação TNM.²² Foi desenhada adicionando-se 5 fatores (variáveis) prognósticos à classificação TNM: bilirrubina total, ascite, fosfatase alcalina, alfa-fetoproteína (AFP) e doença

Tabela 10a

CUPI: Índice Prognóstico da Universidade Chinesa

Paciente com hepatocarcinoma	Sim: Não:
Paciente sintomático à apresentação	Sim: 0 ponto Não: - 4 pontos
Ascite	Sim: 3 pontos Não: 0 ponto
AFP (ng/ml)	< 500 ng/ml: 0 ponto ≥ 500 ng/ml: 2 pontos
Bilirrubina total (mmol/L)	< 34 mmol/L: 0 ≥ 34 mmol/L: 2 pontos
Fosfatase alcalina (IU/L)	< 200 IU/L: 0 ponto ≥ 200 IU/L: 3 pontos
Estadiamento TNM	
I	- 3 pontos
II	- 3 pontos
IIIa	- 1 ponto
IIIb	- 1 ponto
IV	0 ponto

Tabela 10b

Pontos	Média de sobrevida em meses	Probabilidade de sobrevida em 1 ano
- 7 pontos	10,1 meses	47,50%
2 pontos	3,7 meses	17,50%
8 pontos	1,4 meses	4,80%

assintomática. Essa classificação foi validada por um estudo multicêntrico incluindo 901 pacientes.²³

Considera-se que a classificação CUPI tem importante correlação com o tratamento proposto e prognóstico, sendo que o sistema chinês tem melhor aplicabilidade clínica que o TNM. A segunda parte da Tabela 10 mostra exemplos de sobrevida baseados em extremos e média de pontuação.¹¹

ALTSG (AMERICAN LIVER TUMOR STUDY GROUP) MODIFICAÇÃO DA CLASSIFICAÇÃO TNM

(Utilizada pela UNOS)²⁴

Nos Estados Unidos, a UNOS (United National Organ Sharing), responsável pela distribuição de órgãos para transplante, utiliza, entre outros dados, também esta graduação (Tabela 11). Pacientes em estágio 1 e 2 se beneficiam do transplante. De fato, OLT se constitui em excelente escolha de tratamento para os pacientes em estágio 2. Em relação aos pacientes em estágio 1, o papel do transplante ainda é incerto. Isto decorre principalmente de 3 aspectos:

- o diagnóstico muitas vezes é incerto, em virtude do tamanho das lesões;
- a progressão da doença é mais lenta;
- em virtude da reserva hepática, o paciente pode ser curado com terapias menos drásticas.

Tabela 11

Classificação da ALTSG

Estágio 1	Nódulo único, < 2 cm
Estágio 2	Nódulo único, 2 - 5 cm ou ≤ 3 Tumores < 3 CM
Estágio 3	Nódulos maiores que 5 cm, mas ainda em números inferior ou igual a 3 lesões
Estágio 4A1	4 ou mais tumores
Estágio 4A2	Invasão de grandes vasos
Estágio 4B	Metástases

O transplante hepático pode, em certas circunstâncias, ser indicado em pacientes estágio 3 ("extended criteria").

A importância de se estratificar os doentes se reflete na correta escolha do melhor método terapêutico para cada paciente e na obtenção dos melhores resultados. Assim, de acordo com essa classificação, a sobrevida em 5 anos dos pacientes em estágio 1 e 2 submetidos a hepatectomia total com transplante hepático, em média, é de 80%, e daqueles submetidos à hepatectomia

Tabela 12

Classificação de Barcelona

Estágio	PST	Tumor	Okuda	Função hepática
A1	0	1 < 5cm	0	Sem HP / Bili. Normal
A2	0	1 < 5cm	0	Com HP / Bili. Normal
A3	0	1 < 5cm	0	Com HP / Bili.
A4	0	3 < 3cm	≤2	Child-Pugh A-B
B	0	>3	≤2	Child-Pugh A-B
C	1-2	Invasão vascular ou metástase	≤2	Child-Pugh A-B
D	3-4	qualquer	3-4	Child-Pugh C

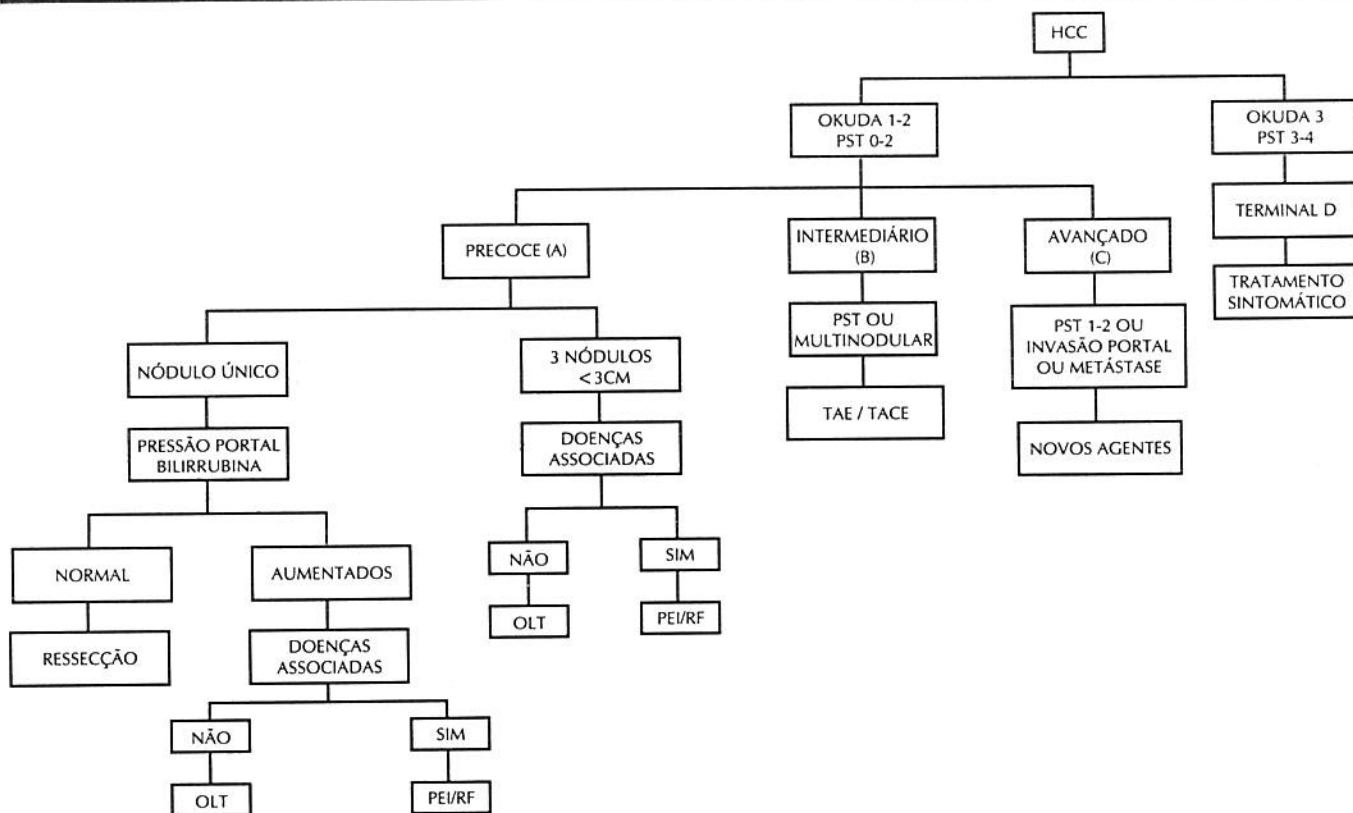
BCLC: BARCELONA CLINIC LIVER CANCER ¹

Hipertensão porta clinicamente significativa foi definida como a presença de varizes esofageanas ou esplenomegalia com plaquetopenia inferior a 100.000/mm³, ou ainda gradiente venoso entre veia porta e veias hepáticas superior ou igual a 10 mmHg. A bilirrubina total foi considerada elevada já com valores acima de 1 mg/dl.

Os hepatocarcinomas incluídos nos estágios A1, A2, A3 e A4 são considerados precoces. Os pacientes portadores de tumores mas sem cirrose podem ser incluídos no estágio A1. O estágio B é considerado intermediário e inclui aqueles pacientes com doença multinodular (mais de 3 nódulos). Para pertencer ao estágio A e B, todos os critérios devem ser preenchidos, para os demais estágios basta que apenas um critério esteja presente. Portadores de HCC com invasão vascular ou doença a distância, ou ainda a presença de um Performance Status (PST) 1 – 2 constituem estágio avançado (C). Os pacientes em estágio terminal ficam incluídos no estágio D, presença de PST 3 – 4 ou Child C ou Okuda 3 (bilirrubina maior que 3, albumina menor que 3, ascite e tumor comprometendo mais de 50% do parênquima hepático).

Algoritmo 2:

Esquema de priorização de tratamento segundo a classificação BCLC



parcial é de 50%. Quando se utiliza os métodos ablativos nesse mesmo grupo de doentes (injeção percutânea de etanol, radiofrequência e crioblação) a sobrevida em 5 anos cai para 30%,¹ que é o dobro dos melhores resultados obtidos pela quimioembolização transarterial (< 15%) e o triplo dos obtidos pela quimioterapia sistêmica (< 5%).

Em relação ao tamanho tumoral (ponto de corte 5 cm), Hanazaki K et al³ mostrou que, quando se comparam os resultados após ressecção de tumores maiores e menores que 5 cm, a análise multivariada revela que uma grande quantidade de transfusão intraoperatória foi um fator independente de risco para pior sobrevida (inclusive sobrevida livre de doença).³

É interessante notar que a associação de variáveis relativas à função hepática e à morfologia tumoral, bem como a utilização do performance status (alterações constitucionais) e a inclusão do escore de Okuda (como indicativo de estágio terminal) proporcionou melhor estratificação dos doentes com relação à possibilidade terapêutica.¹

Esse dado fica evidente quando se comparam os resultados dos pacientes submetidos à ressecção hepática. Aqueles sem hipertensão porta e com valores normais de bilirrubina apresentaram sobrevida em 5 anos, de 74%, enquanto que naqueles com hipertensão porta mas bilirrubinemia inferior a 1 mg esta foi de 50%.²⁵ Pacientes com ambos os critérios alterados apre-

sentam uma sobrevida após ressecção (25%) inferior à sobrevida dos pacientes em estágio avançado que não se submeteram a tratamento cirúrgico, mostrando que a hepatectomia pode até mesmo comprometer a sobrevida nesses doentes, mesmo nos pacientes Child A. Ainda é preciso notar que os melhores preditores de sobrevida nos estágios C e D foram a presença de sintomas reacionados ao tumor (PST), doença com padrão invasivo e Classe Okuda 3.¹

Em recente trabalho publicado pela Universidade de Pádua por Cillo *et al*,⁵ foram comparadas as classificações prognósticas: CLIP (italiana), BCLC (Barcelona), CUPI (chinesa) além da classificação francesa, TNM e Okuda. Os resultados mostraram uma melhor interpretação da distribuição da sobrevida dos pacientes submetidos a terapias radicais com a classificação de Barcelona. Wildi *et al*, em trabalho similar no Departamento de Cirurgia Visceral e Transplante da Universidade de Zurich,²⁶ concluiu que nenhuma das classificações disponíveis preencheu todos os critérios para estratificação dos doentes com HCC em grupos de diferentes prognósticos e recomendações terapêuticas.

O esquema de tratamento, de acordo com a classificação de Barcelona (BCLC Staging Classification), publicada por Llovet em 1999, constitui uma importante contribuição à seleção dos doentes conforme a melhor terapia (Algoritmo 2).

Nesse algoritmo, ressecção hepática, transplante, injeção percuânea de etanol e radiofrequência são consideradas terapias radicais. Embolização transarterial (TAE), quimioembolização transarterial (TACE) e utilização de novos agentes são considerados apenas como ensaios controlados randomizados.

CLASSIFICAÇÃO FRANCESA

A classificação francesa se utiliza do índice de Karnofsky, bilirrubina sérica, fosfatase alcalina, alfa-fetoproteína e obstrução portal através da ultra-sonografia.²⁷ Um performance status baixo já é descrito como fator prognóstico adverso em diversos tipos de tumores. A bilirrubina reflete a função excretora hepática, e está alterada em pacientes com tumores avançados. A fosfatase alcalina está ligada ao crescimento tumoral e também já foi descrita com valor prognóstico. A AFP descreve o grau de diferenciação celular do tumor e reflete sua capacidade de disseminação. Enfim, a obstrução portal tem valor prognóstico inequívoco e pode ser facilmente comprovada pela ultra-sonografia.

CONCLUSÃO

Ainda não há consenso sobre que sistema de classificação ou escore deva ser usado nos pacientes cirróticos com hepatocarcinoma. Isso se deve a um entendimento incompleto quanto à história natural dos HCC e dos fatores prognósticos. As grandes séries de pacientes estudadas no passado não se prestam para comparação com novos estudos.²⁸ A implementação tecnológica trouxe o benefício do diagnóstico precoce e a dúvida sobre qual terapia será melhor aplicada a cada paciente. A coexistência de diferentes classificações prognósticas reflete a angústia por parte dos hepatologistas e cirurgiões em traduzir corretamente os diferentes aspectos relativos ao doente, sua doença de base e seu tumor. As classificações mais recentes contêm variáveis iguais ou similares e aplicam um maior número de fatores a serem levados em conta, ou seja, parece que estamos no caminho certo.



SUMMARY

APPROACH TO HEPATOCARCINOMA IN CIRRHOSIS: ANALYSIS OF SCORES, INDICES, AND CLASSIFICATIONS
Liver cirrhosis presents the main risk for the occurrence of hepatocellular carcinoma. Tumor staging and growth pattern, as well as the severity of the underlying disease, physiological condition of the patient and the treatment applied are factors that determine the prognosis of patients. To discriminate among different treatment strategies, according to prognostic predictors, several scoring systems have been developed. This review evaluates current classification systems for hepatocellular carcinoma and their application. In fact, none of the staging systems fulfills the requirements for stratification of patients into groups with different prognostic and therapeutic recommendations.

KEY WORDS

hepatocellular carcinoma; cirrhosis

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Llovet JM, Bru C, Broux J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the Barcelona clinic liver cancer staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 3:329-337.
- 2 - Bilimoria MM, Lauwers GY, Doherty DA, Nagourney DM, Belghiti J, Do KA, Regimbeau JM, Ellis LM, Curley AS, Ikai I, Yamaoka Y, Vauthey JN. Underlying liver disease, not tumor factors predicts long-term survival after resection of hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 2001;136:528-535.
- 3 - Hanazaki K, Kajikawa S, Shimozawa N, Shimada K, Hiraguri M, Koide N, Adachi W, Amano J. Hepatic resection for large hepatocellular carcinoma. *Am J Surg* 2001;181(4):347-353.
- 4 - The Liver Cancer Study Group of Japan. Predictive factors for long term prognosis after partial hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1994;74:2772-2780
- 5 - Cillo U, Bassanello M, Vitale A, Grigoletto FA, Burra P, Fagiuoli S, D'Amico F, Ciarleglio FA, Boccagni P, Brolese A, Zanusi G, D'Amico DF. The critical issue of hepatocellular carcinoma prognostic classification: Which is the best tool available? *J Hepatol* 2004; 40(1):124-131.
- 6 - Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF, Do KA, Belghiti J, Mirza N, Curley AS, Ellis LM, Regimbeau JM, Rashid A, Cleary KR, Nagourney DM. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002;20(6):1527-1536.
- 7 - Lucey MR, Brown KA, Everson GT, Fung JJ, Gish R, Keeffe EB, *et al*. Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list. *Liver transplantation and surgery*. 1997; 3(6): 628-637.
- 8 - Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. P. 196. In Macleod CM (ed). *Evaluation of chemotherapeutic agents*. Columbia Univ. Press, 1949.
- 9 - Sorensen JB, Klee M, Palshof T, Hansen HH. Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study. *Br J Cancer* 1993;67(4):773-775.
- 10 - Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tumimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, *et al*. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients.

- 11 - International Union Against Cancer (UICC). In: LH Sobin, Ch Wittekind, eds. TNM classification of malignant tumours, 5th ed. New York: Wiley Liss. 1997,74-77.
- 12 - Yan P, Yan LN. Staging of hepatocellular carcinoma. HBPDI 2003;4:491-495.
- 13 - AJCC Cancer Staging Manual, Sexta Edição 2002, publicado por Springer-Verlag New York.
- 14 - Ishak K, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis (J Hepatol 1995;22:696-699).
- 15 - Jonas S, Bechstein WO, Steinmüller T, Herrmann M, Radke A, Berg T, et al. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Hepatology 2001;33:1080-6.
- 16 - Edmondson HA, Steiner DE. Primary carcinoma of the liver. Study of 100 cases among 48900 necropsies. Cancer 1954;7:462-503.
- 17 - Esnaola NF, Lauwers GY, Mirza NQ, et al. Predictors of microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma who are candidate for orthotopic liver transplantation in 2002. J Gastrointest Surg 2002;6:224-32.
- 18 - Wayne JD, Lauwers GY, Ikai I, Doherty DA, Belghiti J, Yamaoka Y, Regimbeau JM, Nagourney DM, Do KA, Ellis LM, Curley SA, Pollock PE, Vauthey JN. Preoperative predictors of survival after resection of small hepatocellular carcinomas. Ann Surg 2002;235(5): 722-30; discussion 730-1.
- 19 - Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A. Liver transplantation for treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med 1996;334:693-699.
- 20 - The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients. Hepatology 1998; 28: 751-755.
- 21 - Levy I, Sherman M. Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the CLIP, Okuda, and Child-Pugh staging systems in a cohort of 257 patients in Toronto. Gut 2002;50:881-885.
- 22 - Leung TW, Tang AM, Zee B, Lau WY, Lai PB, Leung KL, Lau JT, Yu SC, Johnson PJ. Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients. Cancer 2002;94:1760-9.
- 23 - Leung TW, Mo F, Leow K, Kong HL, Boyer MJ, Kho P, Chang A, Lai B, Chan ATC, Wong J. Multicenter validation of the Chinese University Prognostic Index (CUPI) for hepatocellular carcinoma (HCC). Proc Am Soc Clin Oncol 2003;22:259.
- 24 - American Liver Tumor Study Group. TNM Staging classification for hcc. A randomized prospective multiinstitutional trial for orthotopic liver transplantation or partial hepatic resection with or without adjuvant chemotherapy for hepatocellular carcinoma. Investigator Booklet and Protocol. Chicago, IL: American Joint Committee on Cancer 1998.
- 25 - Bruix J, Castellas A, Bosch J, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. Gastroenterology 1996; 111:1018-1022.
- 26 - Wildi S, Pestalozzi BC, McCormack L, Clavien PA. Critical evaluation of different staging systems for hepatocellular carcinoma. Br J Surg. 2004;91(4):400-8.
- 27 - Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Rached AA, Beaugrand M, Chastang C, et al. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. J Hepatol 1999;31:133-141.
- 28 - Llovet JM, Bruix J, Fuster J, et al. Liver transplantation for treatment of small hepatocellular carcinomas: the TNM classification does not have prognostic power. Hepatology 1998;27:1572-1577.

MANEJO DE VIAS AÉREAS

Vinícius La Rocca VIEIRA, Francisco de Assis Duarte VIEIRA, Christiane Chaves Augusto LEITE, Carolina Frade Magalhães PIMENTEL, Thiago Gonçalves PEREIRA

Hospital e Maternidade Monte Sinai - Hospital Universitário - Universidade Federal de Juiz de Fora

RESUMO

O manejo das vias aéreas é um tema interessante e bastante importante na Medicina. A necessidade de ofertar adequada fração inspirada de oxigênio (FIO_2) ao paciente crítico em poucos segundos representa a mais estressante emergência médica, com a qual se pode deparar. Durante a formação médica, pouco se ensina sobre esse tema. Médicos recém-formados muitas vezes são inaptos para ventilar um paciente e, sequer, dominam os conceitos básicos de intubação traqueal. Os pacientes devem ser inicialmente ventilados. Uma ventilação adequadamente realizada mantém adequada FIO_2 até que se estabeleça a intubação traqueal ou a passagem de uma máscara laríngea e, até mesmo, um Combitube. Já pacientes de ventilação impossível devem ter, em menos de três minutos, uma via aérea garantida, caso contrário evoluirão certamente a parada cardíaca hipoxêmica. A complexidade clínica que representa a abordagem rápida e adequada das vias aéreas associada à inabilidade de muitos médicos de unidades de emergência faz desse tema um assunto de grande relevância.

PALAVRAS-CHAVE

Respiração Artificial; Ressuscitação Cardiopulmonar; Tratamento de Emergência.

INTRODUÇÃO

A manipulação de vias aéreas constitui a base da Anestesiologia, contudo tal habilidade não pode ser interpretada como atividade exclusiva dessa especialidade. Além de procedimento vital na RCP¹ (Ressuscitação Cárdio Pulmonar), assegurá-la e mantê-la é conduta de primeira linha no paciente crítico,² atribuindo, assim, tarefa delegada a qualquer médico, realçando a importância de seu conhecimento e familiaridade.

Atualmente, estima-se que a cada 10.000 pacientes um possui via aérea difícil sem que tenha sido feita previsão anterior. Além disso, entre todos aqueles internados no setor de emergência, 1% poderá evoluir a óbito por impossibilidade de acesso à via aérea.^{3,4}

Diante da incapacidade do paciente manter sua via aérea patente, o médico deve proceder ao controle artificial da mesma, evitando, assim, as complicações decorrentes de sua falha. Entre as agressões causadas pela hipóxia tecidual ou inadequação de técnica, encontram-se: lesão neurológica, aspiração de conteúdo gástrico, trauma de vias aéreas, pressões intracranianas e intraoculares aumentadas, intubação esofágica, hipotensão ou hipertensão, arritmia e parada cardíaca.⁵

O profissional da saúde deve ter consciência de que o importante é que haja trocas gasosas, ou seja, oxigenação. É incabível que se persista na tentativa de emprego de uma técnica na qual não se tem habilidade ou aquela que não é bem sucedida. O problema deve ser resolvido em pouco tempo, preferencialmente entre 90 e 180 segundos.

Situações de emergência estão entre as mais desafiadoras da Medicina. A complexidade técnica das situações pode variar, mas elas quase sempre envolvem certo grau de ansiedade por parte do médico. A necessidade imediata de intervenção não exige somente habilidade clínica, mas também desafia a personalidade de quem atende.

A ameaça à vida decorrente de eventos ligados às vias aéreas é dotada de complexidade técnica e psicológica suficiente para que seja estimulado o uso de algoritmos (estratégias previamente planejadas) para o manejo de vias aéreas.⁶ Assim, é importante que os médicos tenham clareza quanto à seqüência correta de medidas terapêuticas, ou seja, conheçam os algoritmos. Somente o conhecimento pode substituir o caos e a desorganização característicos da ressuscitação de um paciente em estado crítico, uma das situações mais estressantes da Medicina.

A American Society of Anesthesiologists (ASA) propõe um guia prático para o manejo da via aérea difícil, sintetizado em um algoritmo. Uma via aérea difícil é definida como a situação clínica na qual um anestesiológista convencionalmente treinado encontra dificuldade na ventilação sob máscara, na intubação traqueal ou em ambas.⁶ Tradicionalmente, as Escolas Médicas não apresentam uma abordagem adequada ao manejo das vias aéreas. Alguns dos estudantes terminam por aprender em plantões oficiosos, enquanto outros sequer tomam conhecimento desse assunto.

Nesse sentido, o objetivo desse artigo é a revisão da literatura relacionada ao manejo das vias aéreas, visando contribuir para o esclarecimento de médicos, estudantes de medicina e profissionais da saúde em geral. Dessa maneira, pretende-se reduzir a ansiedade e a desorganização frente a uma situação de emergência na qual há risco para as vias aéreas.

HISTÓRICO

Em 1880, Sir William Macewen, um cirurgião escocês, foi o primeiro médico a realizar intubação traqueal sem recorrer a traqueostomia. Em 1895, Kirstein utilizou, pela primeira vez, um laringoscópio para a intubação traqueal.⁷ Em 1910, Dorrence criou um manguito para insuflar o cuff da sonda traqueal. Durante a segunda guerra mundial, Rowbotham e Magill popularizaram o uso da intubação nasotraqueal,⁷ o que, de certa maneira, é paradoxal, uma vez que essa modalidade de intubação está contra-indicada em traumas faciais Lê Fort III, pelo risco de introdução no interior do SNC.

INTUBAÇÃO OROTRAQUEAL

A intubação endotraqueal é a principal maneira de manter a via aérea patente, como em procedimentos cirúrgicos de tórax, abdome e crânio, quando há necessidade de ventilação controlada prolongada e para a proteção das vias aéreas em paciente com estado mental alterado sob risco de aspiração.¹

O manejo definitivo da via aérea possibilita ao médico controlar a ventilação, administrar altas FIO₂ e, até certo ponto, proteger contra a aspiração. Existem quatro métodos principais de se obter uma via aérea definitiva: intubação orotraqueal, intubação nasotraqueal, via aérea cirúrgica e através da técnica de Seldinger, onde qualquer médico um pouco treinado pode facilmente garantir uma cânula através da membrana cricótireoidea com o auxílio de fios guia e dilatadores. Na escolha entre rotas nasal ou oral de intubação, a habilidade e a experiência do profissional e o estado do paciente devem ser levados em consideração.⁵

Inadequada manipulação de vias aéreas é a causa mais comum de morte relacionada à anestesia, sendo responsável por aproximadamente 30% das mesmas.⁸ A dificuldade na intubação traqueal tem sido estimada entre 1,8%⁹ e 7,9%¹⁰ e pode ser prevista por meio de uma adequada anamnese e um criterioso exame físico. A previsão de via aérea difícil pode ser determinada em uma intubação eletiva, mas tal regalia não é permitida ao médico em uma situação de emergência. Intubação em ambientes de emergência alcança uma taxa de falha de 2%, mesmo quando realizada por um anesthesiologista habilidoso.¹¹ Avaliação da via aérea do paciente antes da indução da anestesia geral é uma importante parte do manejo responsável das vias aéreas. Em uma situação de emergência, talvez o médico não possa realizar a "previsão de intubação difícil".⁵

Uma avaliação do tamanho da língua em relação ao tamanho da faringe foi descrita por Mallampati *et al.*¹² como sendo capaz de prever a facilidade da intubação. É pedido ao paciente, sentado, que abra a boca e proceda a protusão da língua. Classes I e II de vias aéreas se correlacionam com intubação sem dificuldades, enquanto as III e IV, freqüentemente, são preditivas de via aérea de abordagem complicada.

Sistema de classificação de vias aéreas proposto por Mallampati:

Classe I: palato mole, fauces, úvula, pilares amigdalianos anterior e posterior visíveis.

Classe II: palato mole, fauces e úvula visíveis.

Classe III: palato mole, base da úvula visível.

Classe IV: palato mole não-visível.

A distância tireomentoniana, ou seja, a distância entre a ponta da cartilagem tireóide e o mento, também é parte útil da avaliação. Uma distância maior que 6 cm é favorável à intubação. Distâncias menores são indicativas de uma laringe progressivamente mais anteriorizada e laringoscopia mais difícil.⁵ O comprimento horizontal da mandíbula também se correlaciona à dificuldade de intubação. Distâncias entre o ângulo mandibular e o mento inferiores a 8 cm associam-se a laringoscopia difícil. Outro importante aspecto da avaliação das vias aéreas envolve a pesquisa da mobilidade da mandíbula e da coluna cervical. Entretanto, em muitos ambientes de emergência, essa pesquisa não é factível. Pacientes traumatizados requerem imobilização da coluna cervical e, em emergências não-traumáticas, o estado de consciência alterado pode tornar a avaliação da mobilidade e de déficits neurológicos impossíveis.⁵

A intubação orotraqueal é hoje aceita como método de escolha para se assegurar uma via aérea. Estudos mostraram que a via oral de intubação traqueal deve ser preferida. Antigamente, esta era contra-indicada no paciente com trauma cervical. No entanto, demonstra-se que a intubação orotraqueal com estabi-

lização "inline" é tão segura quanto outras técnicas no paciente com trauma cervical, tendo sido incorporada ao protocolo de intubação de emergência do Advanced Trauma Life Support (ATLS).⁵

A técnica de escolha para intubação orotraqueal é a intubação seqüencial rápida (RSI).¹³ A RSI consiste em preoxigenação/denitrogenação, administração de um agente hipnótico de curta ação (tiopental ou midazolam, por exemplo) e um agente bloqueador neuromuscular (tradicionalmente succinilcolina), seguida da intubação traqueal.¹⁴ O tiopental, no entanto, deve ser utilizado com cautela no paciente crítico, uma vez que promove queda importante da pressão arterial devido ao seu efeito venodilatador e inotrópico negativo.¹⁵ Outras opções são o midazolam e o Etomidato, que se mostram mais adequados ao paciente com comprometimento cardiovascular, uma vez que não se observa alteração significativa da pressão arterial sistólica ou da freqüência cardíaca com o uso desses medicamentos.¹⁶

Outro fármaco potencialmente arriscado como hipnótico na emergência é o propofol, um potente inotrópico negativo e vasodilatador arteriolar.¹⁵ A succinilcolina é o relaxante muscular de escolha para a RSI no paciente com o estômago cheio, ou seja, em todo paciente que chega ao serviço de emergência. No entanto, está contra-indicada no paciente suscetível a hipertermia maligna, miotonia, deficiência de colinesterase plasmática, disfunções neurológicas e sepse.¹⁷ O rocurônio (Esmeron[®]) constitui uma alternativa à succinilcolina como bloqueador neuromuscular e, na dose de 1,2 mg/Kg, proporciona adequada condição de intubação traqueal em 60 segundos, sem os efeitos adversos da Succinilcolina. Entretanto, deve ser usado quando não se deseja que o paciente volte a respirar espontaneamente em pouco tempo, já que seu efeito relaxante muscular dura em torno de 40 minutos.¹⁸ Para que se proceda a RSI, após a administração das drogas, um assistente deve manter a cartilagem cricóide pressionada (manobra de Sellick) para prevenir aspiração à medida que a consciência é perdida. Se há suspeita de lesão da coluna cervical, um segundo assistente deve manter a estabilização "inline" durante toda a seqüência de indução. Estudos mostram a superioridade da RSI, com o uso de bloqueadores neuromusculares, quando comparada à intubação nasotraqueal para se evitar complicações, tais como epistaxe, vômito, aspiração, trauma de vias aéreas e morte.⁵

O grupo de risco para complicações da RSI e intubação orotraqueal inclui pacientes com lesão na coluna cervical, suspeitada ou sabida, uma vez que a mobilidade cervical limitada é um impedimento para a intubação. Ter um assistente que proceda a estabilização "inline" manual durante a intubação parece produzir imobilização suficiente para proteger esses pacientes contra lesão medular. Outras condições limitam a mobilidade da coluna cervical, tais como artrite reumatóide, espondilite anquilosante e diabetes mellitus, quando há tentativa de RSI. A intubação também pode ser impedida por limitada abertura mandibular, trauma facial ou laríngeo ou patologia das vias aéreas superiores (edema, queimadura, sangramento, etc.).⁵

A intubação nasotraqueal pode, em algumas circunstâncias, ser o método preferido de se assegurar a via aérea de um paciente. Na realidade, alguns médicos de emergência são mais experientes com intubação nasotraqueal às cegas do que com intubação orotraqueal. Limitações a intubação nasotraqueal incluem sua contra-indicação para pacientes com fraturas na base do crânio e pacientes em apnéia. São descritas complicações como epistaxe, sepse causada por sinusite, indução de vômito e destruição dos cornetos.⁵

Apesar de toda avaliação e preparação, o médico irá se deparar com pacientes difíceis de intubar. Ao lidar com uma via aérea difícil, estratégias alternativas para o manejo da via aérea

devem ser consideradas. Essas estratégias podem ser reunidas em um algoritmo de tratamento específico. O algoritmo da via aérea difícil da American Society of Anesthesiologists apresenta uma abordagem clara e racional para lidar com essas situações. A intubação orotraqueal é realizada com o auxílio de um laringoscópio, com lâmina de Macintosh ou de Miller. É especialmente importante a correta maneira de se segurar o laringoscópio. Antes da intubação deve-se preparar o paciente, que deve ter um travesseiro de consistência firme, de 10 centímetros de altura, posicionado em sua região occipital, propiciando a ocorrência de flexão do pescoço sobre o tronco e extensão da cabeça em relação ao pescoço. Essa posição é conhecida como "sniff position" e proporciona o alinhamento dos eixos da cavidade oral, faringe e laringe. A lâmina deve estar corretamente conectada ao cabo e a luz do laringoscópio deve ser checada. O tamanho adequado do tubo endotraqueal é selecionado de acordo com a idade do paciente, sua constituição corporal e tipo de cirurgia. O balonete do tubo deve ser testado previamente. A intubação endotraqueal, oral ou nasal, pode, ainda, ser guiada por fibra óptica, método avançado, válido tanto em pacientes acordados quanto naqueles anestesiados. É a primeira opção quando alguma dificuldade é antecipada, como, por exemplo, nas doenças da coluna cervical (sabida ou suspeita), tumores de cabeça e pescoço, obesidade mórbida e intubação difícil prévia.¹ Empecilhos à intubação guiada por fibra óptica incluem o custo do aparelho, o tempo do procedimento, dificuldades com o paciente não-cooperativo e a presença de sangue ou secreções na via aérea que possam impedir a visualização de aspectos importantes. Essa abordagem raramente é útil em situações de emergência.⁵

A intubação retrógrada pode ser uma opção no caso da intubação convencional falhar. No entanto, essa técnica exige habilidades que não estão comumente disponíveis e demanda um tempo maior. Portanto, deve ser evitada em situações de emergência.

MÁSCARA LARÍNGEA

Até o início dos anos 90, a escolha de um instrumento para manejo de vias aéreas estava limitada à máscara facial e ao tubo endotraqueal. Posteriormente, inúmeros instrumentos supraglóticos foram desenvolvidos, e, dentre eles, a máscara laríngea (Laryngeal Mask Airway, LMA).

A LMA foi idealizada para uso em situações eletivas em pacientes cirúrgicos. É mais frequentemente utilizada em pacientes que estão respirando espontaneamente, mas também pode ser utilizada em ventilação assistida/controlada com uma pressão de até 20 cmH₂O.¹⁹ No entanto, recentemente, a LMA começou a ser utilizada em situações de urgência e emergência, incluindo a ressuscitação do adulto e neonatal e no manejo da via aérea difícil, sendo parte do algoritmo para manejo da via aérea difícil proposto pela ASA.⁶ O sucesso da LMA em situações de emergência deve-se à facilidade com que médicos aprendem a utilizá-la e à possibilidade de ventilação com uma mão e inserção rápida às cegas, sem necessidade de laringoscopia. Atualmente existem variações da LMA criada originalmente, que incluem oito tamanhos da original (LMA-Classic), LMA descartável (LMA-Unique), LMA flexível/reforçada (LMA-Flexible), LMA desenhada especificamente para auxiliar a intubação traqueal (LMA-Fastrach) e LMA com acesso gástrico integral (LMA-ProSeal).¹⁹

A LMA está indicada em procedimentos de rotina e emergência em anestesia, nos casos de via aérea difícil conhecida ou inesperada e quando for necessário o estabelecimento de via aérea no paciente profundamente inconsciente com reflexos glossofaríngeo e laríngeo abolidos nos quais a intubação traqueal não é possível. É contra-indicada para pacientes eletivos instá-

veis hemodinamicamente ou nos quais a estabilidade não possa ser confirmada e naqueles pacientes que podem ter retenção de conteúdo gástrico ou que tenham complacência pulmonar diminuída. Além disso, na ressuscitação, para pacientes que não estão profundamente inconscientes e que podem resistir à inserção do instrumento.¹⁹ O julgamento clínico é essencial para julgar o risco de regurgitação e aspiração em relação ao potencial de benefício do estabelecimento de uma via aérea.

No caso de uma situação de emergência, seja diante de uma via aérea difícil ou da necessidade de ressuscitação, as LMAs mais indicadas são a Classic, a Unique, ambas de inserção mais simples, e a Fastrach, que permite o posterior estabelecimento de uma via aérea definitiva.¹⁹

COMBITUBE

O Combitube é um instrumento supra-glótico facilmente inserido e altamente eficaz que deve ser usado como uma alternativa no estabelecimento de uma via aérea quando há insucesso na tentativa de intubação traqueal. A taxa de sucesso na inserção fica em torno de 95%.¹¹

É um tubo com dupla luz que permite a ventilação estando posicionado no esôfago (freqüentemente) ou na traquéia (raramente), com uma luz semelhante a um tubo endotraqueal (extremidade distal aberta) e uma segunda luz semelhante a um tubo obstrutor esofágico com uma extremidade distal bloqueada e perfurações ao nível da faringe. As luzes são separadas por uma parede. Na extremidade proximal das duas luzes fundidas, dois pequenos tubos são conectados à luz faríngea (tubo longo azul) e à luz traqueoesofágica (tubo claro mais curto). O balonete especial orofaríngeo vedará a boca e o nariz do paciente, enquanto o balonete distal vedará a traquéia (caso haja intubação traqueal às cegas – raramente) ou esôfago.

O Combitube deve ser inserido com a cabeça em posição neutra, podendo o operador estar ao lado da cabeça do paciente ou face-a-face com o mesmo. A típica "sniff position" deve ser evitada, pois pode prejudicar a inserção. Pode ser inserido às cegas, mas o auxílio de um laringoscópio é recomendado nos procedimentos eletivos. Sedação e relaxamento muscular facilitam sua inserção. A localização do Combitube (traquéia ou esôfago) pode ser avaliada pela ausculta pulmonar, capnografia, colorimetria, aspiração com seringa e/ou método de detecção esofágica mecânico e irá determinar por qual tubo proximal serão feitas a ventilação e oxigenação.²⁰

A maior indicação do Combitube é como suporte extra no manejo da via aérea. É um excelente instrumento para ventilação de resgate tanto pré quanto intra-hospitalar e para situações de ventilação e intubação difíceis, sendo parte de algoritmo da via aérea difícil proposto pela ASA.^{1,3} O Combitube mostra-se especialmente útil quando há grande sangramento da via aérea, quando o acesso à via aérea é limitado (abertura bucal reduzida) e em pacientes nos quais a movimentação cervical é contra-indicada.²¹

Ventilação e oxigenação através do Combitube mostraram resultados comparáveis àquelas através da intubação traqueal no que diz respeito à efetividade em estudos envolvendo pacientes com parada cardio-respiratória e pacientes submetidos a cirurgias eletivas.^{11,14} O Combitube protege contra regurgitação e aspiração de maneira mais efetiva que a LMA-Classic.⁶

Freqüentemente, observa-se uma hipoventilação discreta nos pacientes em que foi inserido o Combitube, indicando que uma freqüência respiratória maior e um volume corrente mais alto devem ser usados com o Combitube posicionado no esôfago.¹¹

Uma limitação potencial do Combitube é que a aspiração de secreções traqueais torna-se impossível quando o instrumento está posicionado na luz esofágica.²² Até agora, poucas e muito raras complicações com o Combitube têm sido identificadas,

estando entre elas o enfisema subcutâneo, pneumomediastino e pneumoperitônio.²⁰

KIT DE PUNÇÃO TRANSCRICO

Certas condições impedem uma via nasal ou oral de intubação. Essas situações incluem trauma laringeo, lesões faciais em massa, obstrução das vias aéreas superiores e distorção orofaríngea. Nessas condições, pode ser apropriado proceder uma via aérea cirúrgica como meio inicial de se assegurar uma via aérea. A incapacidade em ganhar o controle da via aérea utilizando as técnicas convencionais também é uma indicação para o estabelecimento de uma via aérea cirúrgica.

A cricotireoidotomia é o método preferido de obtenção de uma via aérea cirúrgica. É mais rápido, mais confiável e de mais fácil realização que a traqueostomia, requerendo conhecimento de anatomia, mas habilidade mínima. Contra-indicações à cricotireoidotomia incluem ruptura laringotraqueal completa, idade inferior a 12 anos e a presença de coagulopatia. Complicações reportadas incluem sangramento, infecção, posicionamento extratraqueal do tubo, lesão de cordas vocais, enfisema subcutâneo e desenvolvimento de estenose subglótica ou traqueal. Em estudo realizado por Hawkins et al,²¹ a cricotireoidotomia mostrou-se segura, não tendo sido reportada morbidade significativa.

A cricotireoidotomia pode ser uma intervenção que salva a vida quando técnicas convencionais de intubação falham ou são mal sucedidas. Laringoscopias repetidas podem levar a uma situação pior (conversão de uma via aérea que pode ser ventilada em uma que não pode). O manual ATLS determina que a "incapacidade em intubar a traquéia é uma indicação clara da criação de uma via aérea cirúrgica". É forte a crença dos autores de que, seguindo uma laringoscopia mal sucedida, proceder rapidamente uma via aérea cirúrgica é o princípio crítico do manejo da via aérea na emergência. A flexibilidade para ajustar as abordagens, freqüentemente, salva vidas.⁵

A ventilação transtraqueal percutânea provê uma rota para oxigenação num cenário de "intubação impossível, ventilação impossível". Ela envolve uma punção caudalmente direcionada da membrana cricotireoideia com um cateter intravenoso 14-gauge. Deve-se tomar cuidado para se assegurar que o cateter está dentro da traquéia, e não no tecido celular subcutâneo, porque um enfisema subcutâneo resultante pode tornar as tentativas adicionais de canulação traqueal mais difíceis. Após o posicionamento traqueal do cateter, oxigênio é oferecido via injetor.

TRAQUEOSTOMIA

A traqueostomia de emergência é uma opção inferior à cricotireoidotomia na maioria dos pacientes. A traqueostomia é mais difícil de ser realizada, demanda tempo maior e apresenta mais potencial para complicações que a cricotireoidotomia. A traqueostomia pode ser necessária se a cricotireoidotomia estiver contra-indicada.⁵

CONCLUSÃO

A forma como o médico abordará as vias aéreas do paciente irá variar dependendo da situação clínica em que este se encontra. Pacientes que ventilam adequadamente sob máscara representam aqueles em que se poderá garantir via aérea, seja com a cânula traqueal, com a máscara laríngea, ou com o Combitube, de uma maneira mais tranqüila. Já os pacientes em que o médico não consegue realizar a ventilação mesmo com adequado grau de hipnose, relaxamento muscular e posicionamento da cabeça, impõe-se a necessidade de rápido acesso das vias aéreas, que poderá ser obtido com a máscara laríngea, com o Combitube ou com a punção transcrico. A escolha do método

dependerá de fatores ligados ao paciente e da experiência do profissional. Os algoritmos são falhos, mas nos devem guiar. O raciocínio clínico e o bom senso sempre terão lugar na abordagem do paciente crítico.



SUMMARY

AIRWAY MANAGEMENT

Airway management is an important and interesting issue in Medicine. The need to provide a critical patient with adequate oxygen inspiratory fraction in a matter of seconds is the most stressful medical emergency one must have to face. Notwithstanding, this is a hardly discussed topic during graduation. Recently graduated doctors are frequently unable to successfully ventilate patients, sometimes not even mastering tracheal intubation skills. Patients must be initially ventilated. Adequate ventilation ensures adequate FIO₂ until tracheal intubation or the positioning of a laryngeal mask, or even a Combitube, are achieved. Those who cannot be adequately ventilated must have an airway guaranteed within three minutes lest hypoxemic cardiac arrest supervenes. The clinical complexity inherent to a fast and adequate airway management, coupled with the inability of many doctors staffing emergency units, underline the relevance of this issue.

KEY WORDS

Respiration, Artificial; Cardiopulmonary Resuscitation; Emergency Treatment.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Gaiser, R R. Teaching airway management skills. How and what to learn and teach. Crit Care Clin, 2000; 16: 515-25.
- 2 - American College of Surgeons Committee on Trauma. Advanced Life Support For Doctors. Chicago: American College of Surgeons, 1997.
- 3 - Caplan RA, Benumof JL, Berry FA, Blitt CD, Bode RH, Cheney FW, et al. Practice guidelines for management of the difficult airway: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway. Anesthesiology, 1993; 78:597-602.
- 4 - Crosby ET, Cooper MR, Douglas MJ, Doyle DJ, Hung OR, Labrecque P, et al. The unanticipated difficult airway and recommendations for management. Can J Anesth, 1998; 45:757-776.
- 5 - Behringer, E C. Approaches to managing the upper airway. Anesthesiol Clin North America, 2002; 20: 813-32.
- 6 - American Society of Anesthesiologists Task Force on Difficult Airway Management. Practice Guidelines for Management of the Difficult Airway. Anesthesiology, 2003; 98: 1269-71.
- 7 - Miller, R D. Tratado de Anestesia. Volume 1. 2ª ed. São Paulo, Editora Manole, 1989.
- 8 - Benumof JL, Scheller MS. The importance of transtracheal jet ventilation in the management of the difficult airway. Anesthesiology, 1989; 71: 769-78.
- 9 - Rose DK, Cohen MM. The airway: problems and predictions in 18500 patients. Can J Anaesth, 1994; 41: 372-83.

- 10 - El-Ganzouri AR, McCarthy RJ, Tuman KJ, Tanck EN, Ivankovich AD. Preoperative airway assessment: predictive value of a multivariate risk index. *Anesth Analg*, 1996; 82: 1197-204.
- 11 - Davis D P, Valentine C, Ochs M, Vilke G M, Hoyt D B. The Combitube as a Salvage Airway Device for Paramedic Rapid Sequence Intubation. *Ann Emerg Med*, 2003; 42: 697-704.
- 12 - Mallampati SR, Gatt SP, Gugino LD, Desai SP, Waraksa B, Freiburger D, *et al.* A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. *Can J Anaesth*, 1985; 32: 429-34.
- 13 - Butler KH, Clyne B. Management of the difficult airway: alternative airway techniques and adjuncts. *Emerg Med Clin North Am*, 2003; 21:259-89.
- 14 - Tayal VS, Riggs RW, Marx JA, Tomaszewski CA, Schneider RE. Rapid-sequence intubation at an emergency medicine residency: success rate and adverse events during a two year period. *Acad Emerg Med*, 1999; 6:31-7.
- 15 - Rang HP, Dale MM, Ritter JM. *Farmacologia*. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
- 16 - Swanson ER, Fosnocht DE, Jensen SC. Comparison of etomidate and midazolam for prehospital rapid-sequence intubation. *Prehosp Emerg Care*, 2004; 8:273-9.
- 17 - Donati F, Bevan DR. Suxamethonium—current status. *Clin Anaesthesia*, 1985; 3: 371-85.
- 18 - Mazurek AJ, Rae B, Hann S, Kim JI, Castro B, Cote CJ. Rocuronium versus succinylcholine: are they equally effective during rapid-sequence induction of anesthesia? *Anesth Analg*, 1998; 87:1259-62.
- 19 - LMA North America. Disponível em URL: <http://www.lmana.com> . Acessado em 11 de Junho de 2004.
- 20 - Agro F, Frass M, Benumof JL, Krafft P. Current Status of the Combitube™: a review of the literature. *J Clin Anesth*, 2002; 14: 307-14.
- 21 - Gaitini LA, Vaida SJ, Agro F. The Esophageal-Tracheal Combitube. *Anesthesiol Clin North America*, 2002; 20: 893-906.
- 22 - Krafft P, Roggla M, Fridrich P, Locker GJ, Frass M, Benumof JL. Bronchoscopy via a Redesigned Combitube in the Esophageal Position. A Clinical Evaluation. *Anesthesiology*, 1997; 6: 1041-5.
- 23 - Hawkins ML, Shapiro MB, Cue JI, Wiggins SS. Emergency cricothyrotomy: a reassessment. *Am Surg*, 1995; 61: 52-5.

HEMORRAGIA DIGESTIVA BAIXA EM CRIANÇA

Cristina Mara Nunes de PAULA, Lincoln Eduardo Villela Vieira de Castro FERREIRA, Patricia Boechat GOMES

Universidade Federal de Minas Gerais - Hospital Universitário da UFJF

RESUMO

A hemorragia digestiva baixa em crianças está relacionada a uma série de diagnósticos que variam de acordo com a faixa etária do paciente pediátrico. Os dados da história clínica, assim como a idade do paciente, tipo de sangramento e história dietética, são fundamentais para um diagnóstico correto. Os achados de exame físico e os exames complementares realizados de acordo com a suspeita clínica, geralmente levam à resolução do problema. Os autores propõem, através desta revisão de literatura, um roteiro diagnóstico para o sangramento gastrointestinal baixo em pediatria, discutindo ainda os principais diagnósticos diferenciais.

PALAVRAS-CHAVE

sangramento digestivo, hemorragia digestiva baixa em crianças, colonoscopia.

INTRODUÇÃO

A hemorragia digestiva em pediatria trata-se de uma emergência médica responsável por expressivos índices de morbimortalidade. Considera-se sangramento gastrointestinal baixo a perda sanguínea retal originada abaixo do ângulo de Treitz (transição duodenojejunal). O sangramento pode ser contínuo ou intermitente e manifestar-se como: *Enterorragia* ou *Hematoquezia*: consiste na eliminação de sangue vermelho vivo, associada ou não à eliminação de fezes; *Melena*: caracterizada pela presença de sangue digerido nas fezes, com aspecto de "borra de café". As fezes tornam-se escuras, pegajosas e com odor fétido; *Sangue Oculto nas Fezes*: é a perda sanguínea microscópica nas fezes.

ABORDAGEM INICIAL

Primeiramente devemos excluir os falsos episódios de hemorragia digestiva, que podem ser decorrentes da ingestão de substâncias e alimentos corados como: espinafre, beterraba, amora, chocolate, chouriço, sucos vermelhos, preparados com ferro e bismuto. A deglutição de sangue proveniente de epistaxe, hemoptise, traumatismos nasotraqueais, canal do parto ou de fissuras mamilares maternas também

pode se confundir com hemorragia digestiva. O Teste de Aptey - Downey¹ define se o sangue é proveniente da mãe ou da criança e consiste na adição de hidróxido de sódio 1% na secreção eliminada pelo recém-nascido. O sangue do recém-nascido mantém-se rosado devido à alta resistência alcalina da hemoglobina fetal, enquanto o sangue materno torna-se amarelo ou marron. Os critérios de gravidade são definidos através da avaliação do volume perdido, que pode ser estimado pela visualização direta do material eliminado e pela repercussão hemodinâmica. Pacientes com instabilidade hemodinâmica, comorbidades graves, sangramento persistente ou evidência de abdome agudo devem ser imediatamente submetidos à hospitalização.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

As causas de sangramento gastrointestinal na criança se relacionam principalmente com a idade, características do sangramento, local do sítio hemorrágico e manifestações clínicas associadas.

1 - Idade do paciente: é um dos dados mais importantes, pois as causas de sangramento variam com a faixa etária (Tabela 1).^{2,3}

Tabela 1

Causas de sangramento gastrointestinal baixo conforme a faixa etária

0 - 1 mês	2 meses - 2 anos	2 meses - 5 anos	6 meses - 12 anos	12 meses - 18 anos
Alergia a leite de vaca	Fissura anal	Pólipos	Fissura anal	Fissura anal
Enterocolite necrotizante	Alergia a leite de vaca	Fissura anal	Pólipos	Pólipos
Duplicação intestinal	Pólipos	Enterocolite infecciosa	Enterocolite infecciosa	Enterocolite infecciosa
Vólvulo	Enterocolite infecciosa	Invaginação intestinal	Púrpura de Henoch-Schölein	Doença inflamatória intestinal
Fissura anal	Invaginação intestinal	Divertículo de Meckel	Síndrome Hemolítico-urêmica	Hemorroidas
Doença de Hirschsprung	Divertículo de Meckel	Púrpura de Henoch-Schölein	Doença hemorrágica	Doença hemorrágica
Doença hemorrágica	Doença de Hirschsprung	Síndrome Hemolítico-urêmica	Angiodisplasia	Angiodisplasia
	Doença hemorrágica	Doença hemorrágica	Hiperplasia nodular linfóide	Parasitose intestinal
		Angiodisplasia	Doença inflamatória intestinal	
		Hiperplasia nodular linfóide	Parasitose intestinal	
		Parasitose intestinal		

Tabela 2

Características do sangramento e prováveis fontes sangrantes

Tipo de sangramento	Provável fonte	Fontes alternativas
Hematoquesia (sangue "vermelho - vivo")		
1 misturando com as fezes	cólon	TGI alto Intestino delgado
2 gotas de sangue após evacuação ou sangue revestindo as fezes	reto região perianal	Cólon esquerdo
Melena (sangue "escuro" ou fezes enegrecidas)	TGI alto	Intestino delgado Cólon direito

2 - Localização da fonte sangrante e características do sangramento: as características do sangramento podem ajudar a determinar o nível topográfico do mesmo (Tabela 2), ao mesmo tempo em que refletem o volume do sangramento e sua velocidade de trânsito.^{4,5} Dessa forma, um expressivo volume de sangue proveniente do trato gastrointestinal superior pode acelerar o trânsito intestinal e ser eliminado por via retal. Por outro lado, em pacientes com trânsito colônico lento, um sangramento originado no cólon direito pode ser eliminado sob a forma de melena.⁶

3 - História Dietética: a relação entre modificações na dieta e início do sangramento deve ser valorizada. A alergia à proteína heteróloga pode levar ao desenvolvimento de colite alérgica, que é uma freqüente causa de sangramento na infância.²

4 - História pregressa e familiar: episódios anteriores de sangramento gastrointestinal, cateterismo umbilical, transfusões de sangue, doença hepática e doença hematológica devem ser pesquisados. O questionamento sobre uso de drogas, tais como salicilatos, corticóides, antiinflamatórios não esteróides, anticoagulantes e agentes quimioterápicos não pode ser subestimado. Lembrar que a etiologia do sangramento pode estar correlacionada com uma história familiar de retocolite ulcerativa, Crohn, polipose e malformação vascular, por exemplo.

1 - Achados clínicos e etiologia sugerida: alguns dados da história e exame físico podem sugerir etiologia correspondente (Tabela 3).^{2,7,8}

EXAME FÍSICO

A inspeção da região anal pode identificar lesões sangrantes como: fissura anal, mamilo hemorroidário, hemangioma, pólipos prolapsados e prolapso retal. O toque retal é muito importante em todos os pacientes com história de sangramento, pois pode confirmar a presença de sangue na ampola retal e permite avaliação da textura e coloração das fezes. Achados significativos como pólipos retais, fecalomas e a cabeça de uma invaginação intestinal podem ser identificados pelo toque retal.⁹ Determinadas alterações no exame físico apontam para doenças sistêmicas e/ou específicas (Tabela 3).^{2,7,8}

ROTEIRO DIAGNÓSTICO

Nos sangramentos pequenos e intermitentes, a investigação deve ser baseada em dados clínicos compatíveis com a idade e forma de apresentação. Nesses casos, geralmente não é necessária abordagem agressiva e emergencial. A tabela 4^{6,9} mostra o fluxograma a ser seguido nos sangramentos digestivos baixos.

EXAMES COMPLEMENTARES

AVALIAÇÃO LABORATORIAL

A dosagem da hemoglobina e do hematócrito realizada no início do sangramento não reflete o volume sanguíneo perdido, pois, nas primeiras horas após uma hemorragia, ocorre perda simultânea de plasma e hemácias. Na sepse, na síndrome hemolítico-urêmica, no hiperesplenismo secundário à hipertensão porta pode ocorrer plaquetopenia.⁷ A eosinofilia periférica pode significar alergia alimentar ou infestação parasitária e provas de função hepática alteradas sugerem etiologia correspondente.

EXAMES RADIOLÓGICOS

2 - Raio-X simples de abdome: pode evidenciar sinais de obstrução intestinal, pneumoperitônio, corpos estranhos, bolhas de ar na parede intestinal (pneumatose intestinal da enterocolite necrotizante).^{6,7}

3 - Estudos baritados: os estudos baritados têm papel muito limitado na propedêutica do sangramento gastrointestinal agudo, pois não são capazes de identificar sangramento ativo e podem dificultar intervenções colonoscópicas, angiográficas e cirúrgicas. O papel do enema opaco no sangramento retal relaciona-se com a avaliação morfológica dos cólons, possibilitando a identificação do segmento agangliônico na doença de Hirschsprung ou diagnosticando e tratando uma invaginação intestinal.⁷

EXAMES ENDOSCÓPICOS

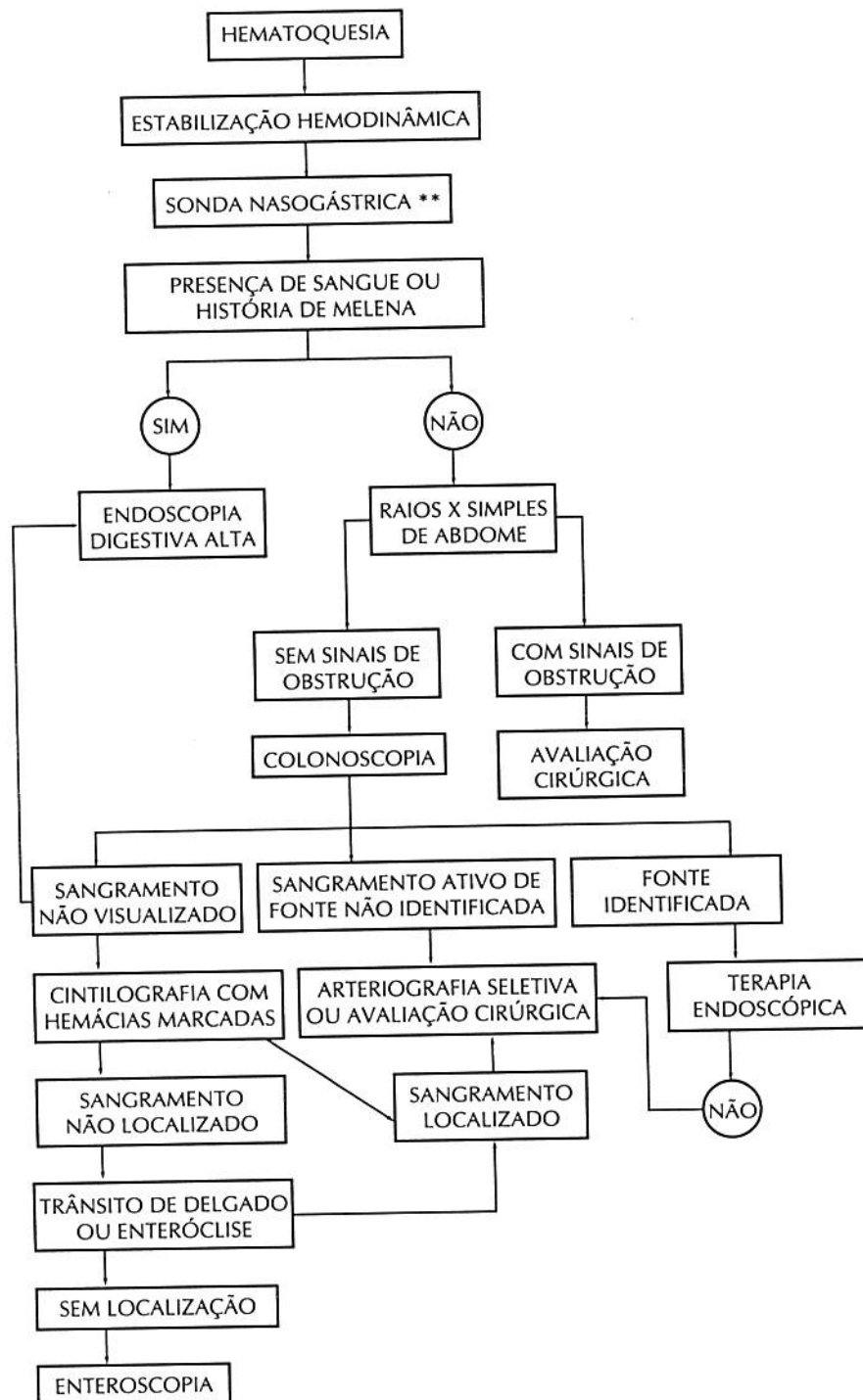
1 - Colonoscopia: a indicação de colonoscopia em caráter de urgência é rara em pediatria, estando reservada para os casos de

Tabela 3

Achados clínicos e etiologia sugerida

Sinais/ sintomas	Etiologias sugeridas
Estigma de doenças hepática crônicas	Varizes esofágicas
Hemangioma cutâneo	Má formação vascular
Petéquias	Doença hemorrágica
Desnutrição proteico calórica	Doença crônica
Eczema	Alergia à proteína heteróloga
Diarréia	Alergia alimentar, colite infecciosa ou parasitária
Constipação/ dor à evacuação	Fissura anal
Sangramento de grande volume/ indolor	Divertículo de Meckel / angiodisplasia
Sangramento de pequeno volume/ indolor	Pólipos
Massa abdominal/ dor abdominal/ vômitos/ "fezes com aspecto de geléia de morango"	Invaginação intestinal
Artralgia/ febre/ eritema nodoso/ aftas	Doença Inflamatória Intestinal
Vômito/ diarréia/ febre associada	Gastroenterite infecciosa

Tabela 4
Achados clínicos e etiologia cirúrgica



hemorragia digestiva baixa intensa, vólvulos e remoção de corpos estranhos.^{10,11} O megacólon tóxico, a peritonite generalizada e a suspeita de víscera perfurada constituem contra-indicações absolutas à realização da colonoscopia.¹⁰ As contra-indicações relativas são a obstrução e semi-obstrução intestinal, anastomose intestinal recente e a instabilidade hemodinâmica. Os aparelhos utilizados em pediatria são de tamanho padrão, sendo que, em crianças menores e recém-nascidos, os gastroscópios têm sido utilizados com freqüência. 2 - Enteroscopia e endoscopia intra-operatória: a enteroscopia e a endoscopia intra-operatória são procedimentos que visam

estudar uma área do tubo digestivo pouco acessível aos métodos habituais. 3 - Cápsula Endoscópica: é um exame incorporado recentemente à prática clínica e permite a visualização de todo o intestino delgado. Após a ingestão da cápsula, um dispositivo fixado ao paciente captura múltiplas imagens geradas pela cápsula, que posteriormente serão descarregadas em um computador e analisadas pelo profissional capacitado. Como desvantagem, não permite a coleta de material para estudo histológico.

CINTILOGRAFIA

Os estudos de rastreamento com radionuclídeos têm sido usados na avaliação diagnóstica de pacientes com hemorragia digestiva. Esses estudos baseiam-se na injeção de uma substância radioativa na corrente sangüínea com a finalidade de se identificar o ponto de sangramento ativo. Na criança, a cintilografia abdominal é o exame de eleição na identificação do Divertículo de Meckel com mucosa gástrica ectópica.⁷ A cintilografia abdominal com Tecnécio 99m - pertecnetao tem 95% de sensibilidade quando a mucosa gástrica está presente, podendo ser falso positivo nos casos de má formação vascular e obstrução intestinal.

ARTERIOGRAFIA VISCERAL

Deve ser realizada na vigência de sangramento, sendo necessário sangramento ativo de pelo menos 0,5 a 1 ml/min.⁹ Tem como vantagens a localização precisa das lesões sangrantes e a possibilidade de hemostasia imediata através de infusão de vasopressina ou embolização seletiva dos vasos sangrantes com substâncias inertes.^{7,9,12} É um método prope-dêutico invasivo, raramente necessário em pediatria.

PRINCIPAIS CAUSAS DE SANGRAMENTO DIGESTIVO BAIXO NA INFÂNCIA:

Divertículo de Meckel

É a mais comum anomalia congênita do trato gastrointestinal.² Trata-se de um remanescente do ducto vitelino e ocorre em 1 a 3% da população normal. Metade dos Divertículos de Meckel são revestidos por tecido ectópico que pode ulcerar e sangrar. Dos 6 aos 24 meses de idade, a manifestação clínica mais freqüente é a eliminação volumosa e indolor de sangue vermelho vivo.⁹ Em crianças maiores, pode se apresentar na forma de complicações como obstrução intestinal (volvulo, invaginação, herniação interna) ou diverticulite (causada por supercrescimento bacteriano no intestino delgado).^{2,8} Nesses casos, o sangramento pode também ser vermelho rutilante ou exteriorizar-se sob a forma de melena ou geléia (invaginação intestinal). O método diagnóstico de eleição é a cintilografia abdominal.⁸ O tratamento é a ressecção cirúrgica.

Enterocolite Necrosante

Trata-se de um processo isquêmico da mucosa intestinal que evolui com infecção bacteriana secundária. É provável que a lesão inicial seja decorrente de imaturidade intestinal, porém, 7 a 13 % dos pacientes que desenvolvem a doença são recém nascidos a termo e pode ocorrer fora do período neonatal como complicação de diarreia.¹³ As bactérias freqüentemente isoladas são os gram negativos e anaeróbios. O quadro clínico é semelhante a sepsse neonatal, podendo evoluir com enterorragia e perfuração intestinal. Os exames complementares incluem: raio-X simples de abdome, que pode revelar distensão de alças, edema de parede, pneumatose intestinal (pequenas bolhas de ar na submucosa) e raio-X simples de abdome em decúbito dorsal com raios horizontais, para avaliar pneumoperitônio. Nas lesões intestinais extensas, a ultrasonografia de abdome pode evidenciar presença de gás em veia porta. O enema opaco é contra indicado, pois pode causar ruptura de alças necrosadas.¹³

Quando não ocorre perfuração intestinal e não há evidência de necrose, o tratamento se baseia no suporte clínico, estando indicado jejum por 7 a 14 dias e antibioticoterapia.

Enterocolite na Doença de Hirschsprung

Constipação intestinal, distensão abdominal e vômitos nos primeiros dias de vida é a forma de apresentação mais comum da doença de Hirschsprung. Porém, pode se manifestar com sangramento intestinal, secundário à enterocolite bacteriana.^{8, 14}

Duplicação Intestinal

Ocorre em qualquer local do trato gastrointestinal, porém, em 2/3 dos casos, localiza-se no jejuno e íleo.⁸ Pode se apresentar na forma de cisto esférico e, mais raramente, como um segmento tubular paralelo ao tubo intestinal. Clinicamente se manifesta como sangramento, que pode ocorrer quando o segmento duplicado é revestido por mucosa gástrica ectópica que ulcera e sangra.^{2,8} Pode também se manifestar como massa abdominal ou obstrução intestinal. Na maioria dos casos, o diagnóstico é definido durante exploração cirúrgica, mas pode ser sugerido pela cintilografia abdominal quando existe mucosa gástrica ectópica e pelo trânsito intestinal quando este evidencia segmento duplicado.

Invaginação Intestinal

Ocorre com mais freqüência nos primeiros 2 anos de idade,² com pico de incidência no 1º ano de vida, sendo geralmente precedida por história de infecção viral.⁸ A apresentação típica (80%) é o início súbito de dor abdominal em cólica e vômitos, seguido pela eliminação de fezes em "geléia de framboesa".² A característica desse sangramento sugere que já tenha ocorrido o encarceramento intestinal com necrose hemorrágica.⁸

Pólipo Intestinal

É a mais freqüente causa de sangramento gastrointestinal baixo entre 2 e 5 anos de idade.^{9,15} Os pólipos se apresentam solitários ou múltiplos e podem se localizar em qualquer segmento colônico, sendo mais freqüente no reto e sigmóide. Exteriorizam-se clinicamente por sangramento retal de pequena quantidade, vermelho vivo, externamente às fezes e indolor.^{9,15,16} Para diagnóstico, deve ser realizada a colonoscopia, que permitirá a investigação de todo o cólon e o tratamento (polipectomia endoscópica).¹⁵

Vólvulo

Caracteriza-se pela rotação do mesentério de uma alça intestinal sobre seu próprio eixo, resultando em obstrução parcial

ou total da luz intestinal, com isquemia secundária.¹⁰ É uma patologia rara, estando entre as poucas indicações de colonoscopia de urgência em pediatria.

Intolerância à Proteína Heteróloga

A intolerância à proteína do leite de vaca é uma reação de hipersensibilidade aguda, que ocorre em lactentes jovens, podendo se apresentar como diarreia mucosanguinolenta.¹⁷ A intolerância à proteína da soja pode ocorrer de forma isolada ou, em 25 a 50% dos casos, em associação com a intolerância à proteína do leite de vaca.⁸ Os lactentes em aleitamento materno exclusivo também podem apresentar essa intolerância, devido à passagem de antígenos pelo leite materno.⁸ O volume do sangramento varia desde pequenas raías de sangue nas evacuações até sangramentos volumosos, que podem levar a repercussões sistêmicas. O tratamento consiste na exclusão da proteína da dieta.^{8, 17}

Fissura Anal

É uma freqüente causa de sangramento nos 2 primeiros anos de vida. Pode gerar eliminação de sangue vermelho vivo e não misturado com as fezes. É uma condição dolorosa, que, na infância, pode ser resultante da eliminação de fezes calibrosas e endurecidas.³

Hiperplasia Nodular Linfóide

Caracteriza-se pela hiperplasia do tecido linfóide presente no cólon e íleo terminal, decorrente de agressões da mucosa intestinal por antígenos alimentares.⁹ Geralmente está associada a processos inflamatórios ocasionados por bactérias, vírus e parasitas. As manifestações mais comuns são sangramento, dor abdominal e diarreia.

Doença Inflamatória Intestinal

É caracterizada por um processo inflamatório crônico da mucosa intestinal, representada pela doença de Crohn e a retocolite ulcerativa. Na primeira, predomina a dor abdominal, mas podem ocorrer dejeções mucosanguinolentas, decorrentes do processo inflamatório em atividade ou de fístulas, fissuras e ulcerações perianais.⁸ Na retocolite ulcerativa, o sangramento retal e a diarreia são os sintomas mais freqüentes.

Síndrome Hemolítico-urêmica

É caracterizada por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiência renal aguda.³ Freqüentemente é precedida por febre, dor abdominal e diarreia sanguinolenta. Está relacionada com infecções por bactérias produtoras de Shiga-like toxinas, especialmente a E. coli O157:H7.³

Angiodisplasia

Diante de sangramento intestinal em pacientes com estigma de doença vascular como hemangiomas cutâneos, telangectasias; entre outros. Deve ser lembrada a possibilidade de malformação vascular da parede intestinal.

Hemorroidas

São dilatações varicosas do plexo hemorroidário, pouco freqüentes na infância. Quando presente, deve-se suspeitar de hipertensão portal, mas pode ocorrer na constipação intestinal grave.⁹

Doenças Hemorrágicas

Pacientes portadores de distúrbios de coagulação podem apresentar hemorragia digestiva. Os portadores de hepatopatia crônica, além das varizes esofágicas, gástricas, duodenais e coloretais

apresentam risco de sangramento por deficiência dos fatores de coagulação e má-absorção de vitamina K. No recém-nascido prematuro a deficiência de vitamina K decorrente da imaturidade hepática, pode causar sangramento digestivo e em outros locais.

Parasitoses Intestinais

Diarréia com muco e sangue (disenteria) pode ocorrer na amebíase, tricuriase, shistosomose.



SUMMARY

LOWER DIGESTIVE HEMORRHAGE IN CHILDHOOD

Lower gastrointestinal hemorrhage in children is due to several diagnoses according to the range. In order to bring about a correct diagnosis it is important to give emphasis to the clinical and dietary history, age range and kind of bleeding. In generally, a case's diagnosis can be reached through physical examination, imaging and laboratory findings, all of them guided by hypotheses made during interview. The aim of this literature-based review is discuss the main differential diagnoses and propose a guideline in order to improve clinical care in pediatric lower gastrointestinal hemorrhage, colonoscopy.

KEY WORDS

Digestive bleeding, Lower gastrointestinal hemorrhage, colonoscopy.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 - Apt L, Downey WS: "Melena" neonatorum: the swallowed blood syndrome. J Pediatr 1995, 47: 6-12.

2 - Leung AKC, Wong AL. Lower gastrointestinal bleeding in children. Pediatric Emergency Care 2002; 319-323.

3 - Silva LR, Cardoso AS. Diagnóstico diferencial da criança com hemorragia digestiva. In: Silva LR, ed. Urgências Clínicas e Cirúrgicas em Gastroenterologia e Hepatologia Pediátricas. Rio de Janeiro, Medsi, 2004: 59-69.

4 - Daniel WA, Eagan S. The quantity of blood required to produce a tarry stool. JAMA 1939; 113-232.

5 - Shiff L, Stevens RJ, Shapro N, Goodman S. Observations on the oral administration of citrated blood in man II. The effect on the stools. Am J Med Sci 1942; 203: 409-12.

6 - Slivka A, Schoen RE. Lower gastrointestinal bleeding. Therapy of digestive disorders: a companion to Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. In: Wolfe MM, editor. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000: 682-99.

7 - Treem WR. Gastrointestinal bleeding in children. Gastrointest Endosc Clin North Am 1994; 4: 75-94.

8 - Vinton NE. Gastrointestinal bleeding in infancy and childhood. Gastroenterol Clin North Am 1994; 23: 93-122.

9 - Roquete MLV, Carvalho AST, Penna FJ. Hemorragia Digestiva - Aspectos Clínicos. In: Neto UF, Wehba J, Penna FJ eds. Gastroenterologia Pediátrica, 2ª ed. Belo Horizonte, Medsi, 1991: 425-431.

10 - Gonçalves MEP, Cardoso SR. Colonoscopia na criança. In: Silva LR ed. Urgências Clínicas e Cirúrgicas em Gastroenterologia e Hepatologia Pediátricas. Rio de Janeiro, Medsi, 2004: 1165-1170.

11 - American Society of Gastrointestinal Endoscopy. The role of endoscopy in the patient with lower gastrointestinal bleeding. Gastrointest Endoscopy 1998; 48: 685-688.

12 - Reinus JF, Brandt LJ. Vascular ectasias and diverticulosis. Gastroenterol Clin North Am 1994; 23:1-20.

13 - Ottoni CMC. Enterocolite necrosante. In: Penna JF, Mota JAC, eds. Doenças do Aparelho Digestivo na Infância. Belo Horizonte, Medsi, 1994:147-166.

14 - Sabagga CC. Doença de Hirschsprung. In: Silva LR ed. Urgências Clínicas e Cirúrgicas em Gastroenterologia e Hepatologia Pediátricas. Rio de Janeiro, Medsi, 2004: 531-542.

15 - Gupta SK, Fitzgerald JF, Croffie JM, Chong SKF, Pfefferkorn MC, Davis MM, Faught PR. Experience with Juvenile Polyps in North American Children: The Need for Pancolonoscopy. Am J Gastroenterol 2001:1695-97.

16 - Hyer W, Beveridge I, Domizio P, Phillips R. Clinical management and genetics of gastrointestinal polyps in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 31: 469-479.

17 - Smith JW, Murch S. Gastrointestinal food allergy. In: Walker-Smith J. and Murch S eds. 4ª ed. London, Isis Medical Media Ltd, Dis Small Intest Child 1999; 9: 205-234.

PNEUMONIAS AGUDAS NA INFÂNCIA

Clemax Couto SANT'ANNA

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) - Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da UFRJ.

RESUMO

Artigo de revisão não sistemática da literatura voltada para os aspectos sanitários do atendimento a crianças com pneumonia. Foram consultadas as bases MEDLINE e LILACS, bem como publicações de organizações internacionais como a Organização Pan-americana da Saúde e a Organização Mundial da Saúde. São apresentadas as propostas de rotina para pneumonias na infância segundo a OPAS/OMS e o Ministério da Saúde do Brasil, esta última baseada no documento dirigido a Hospitais de Pequeno Porte (OMS). Enfatiza-se a adequação de tais normas que preconizam o tratamento inicial das pneumonias comunitárias com derivados das penicilinas, tendo em vista os recentes resultados do estudo latinoamericano multicêntrico CARIBE sobre resistência do pneumococo em pneumonias.

PALAVRAS-CHAVE

pneumonia, tratamento, criança.

INTRODUÇÃO

Aproximadamente 10 milhões de crianças morrem a cada ano no mundo antes de completarem cinco anos de idade. A maioria, por pneumonia, diarreia, malária e sarampo, quase sempre associado à desnutrição. No Brasil, a pneumonia e a diarreia ainda estão entre as principais causas de mortalidade infantil.^{1,2}

No Brasil, em 2001, mais de 1.680.000 crianças menores de cinco anos de idade foram hospitalizadas no Sistema Único de Saúde, com um custo superior a 400 milhões de reais. As principais causas de internação, em 68% dos casos, foram problemas respiratórios e doenças infecto-parasitárias. Com um bom atendimento em nível primário, voltado para a prevenção, acredita-se que o número de internações se reduza, contribuindo para diminuição desses gastos.⁴

A importância das infecções respiratórias agudas (IRA) e em especial da pneumonia, como causa de morte em crianças em todo o mundo e principalmente nos países em desenvolvimento, começou a ser enfatizada ao final da década de 70. Naquela época, o Ministério da Saúde (MS) do Brasil, seguindo orientação da OMS, começou a se estruturar para enfrentar o desafio.

Os casos de IRA eram classificados com base em sinais e sintomas apresentados pelos pacientes e tratados com drogas padronizadas. A partir dos anos 90, passou a ser priorizado o diagnóstico e tratamento precoce das crianças com pneumonia, estabelecendo-se normas de âmbito nacional.⁵

No Brasil, a pneumonia constitui a primeira causa de internação e uma das principais causas de óbito em menores de 5 anos. Destes, em algumas regiões, quase metade pode ocorrer no domicílio.

Os índices de morbimortalidade infantil apresentam diferenças regionais intimamente relacionadas com a política econômica adotada, problemas sócio-econômicos da população e a rede pública de saúde. O MS do Brasil, visando reduzir a morbimortalidade, os custos das doenças infantis e promover a equidade, adotou o Programa de Saúde da Família (PSF) e a estratégia de Atenção Integrada às Doenças Prevalentes na Infância (AIDPI).

A estratégia AIDPI tem por finalidade promover uma rápida queda na mortalidade em crianças menores de cinco anos. Desenvolvida originalmente pela Organização Mundial de Saúde – OMS e pelo Fundo das Nações Unidas para a Infância e a Adolescência – UNICEF, caracteriza-se pela avaliação simultânea e integrada do conjunto de doenças de maior prevalência na infância, ao invés do enfoque tradicional que busca abordar cada doença isoladamente.^{1,3, 6}

Nos países em desenvolvimento, a maior parte dos casos de pneumonia em crianças está relacionada à etiologia bacteriana. O papel das pneumonias de origem viral é menos conhecido.

O principal agente etiológico de pneumonia em crianças nos países em desenvolvimento é o *Streptococcus pneumoniae* ou pneumococo, em qualquer faixa etária, exceto nos menores de dois meses de idade. Também deve ser levado em conta a importância do *Haemophilus influenzae* em crianças com menos de 5 anos (5-8). As diversas etiologias, segundo a idade do paciente estão descritas no Quadro 1.

Tabela 1

Agentes etiológicos de pneumonia aguda comunitária segundo a faixa etária

Idade	Agente Etiológico
Até dois meses	Streptococcus do tipo B E. Coli Klebsiella pneumoniae Proteus sp VSR CMV
Dois a seis meses	Herpes simples S. pneumoniae S. aureus C. trachomatis VSR
Seis meses a cinco anos	S. pneumoniae H. influenzae S. aureus VSR
Maiores de 5 anos	S. pneumoniae M. pneumoniae C. pneumoniae
VRS - Vírus Sincicial Respiratório	CMV - Citomegalovírus

Como diagnosticar a pneumonia?

A suspeita diagnóstica é feita em criança com tosse ou dificuldade respiratória. Quase sempre o processo se inicia com sinais de infecção das vias aéreas superiores como coriza, espirros e obstrução nasal. É comum a ocorrência de febre, anorexia e adinamia. A queda do estado geral e o aspecto toxêmico são mais evidentes quando se trata de processo bacteriano. As pneumonias virais cursam mais com tosse, dispnéia e sibilância e a criança costuma manter-se em bom estado geral. Visando o diagnóstico clínico precoce de pneumonia em menores de 5 anos, pode-se dispensar exames complementares, inclusive radiografias de tórax.^{9,11}

Mesmo quando a criança é levada ao serviço de saúde com queixas tais como *está gripado*, ou *está com febre alta*, a anamnese dirigida deverá identificar se a criança apresenta os dois sinais - tosse e dificuldade respiratória - que permitirão a classificação do paciente.

Tiragem ou retração subcostal, em qualquer faixa etária, e frequência respiratória aumentada em menores de 2 meses de idade, são considerados sinais de pneumonia grave, devendo a criança ser referida imediatamente para internação.

Quando a criança apresenta sibilância, a causa da tiragem ou do aumento da frequência respiratória pode ser hiperresponsividade brônquica. Os quadros de sibilância devem ser tratados com broncodilatadores, pois podem confundir-se com pneumonia.

Na avaliação do paciente, é importante detectar sinais de gravidade ou sinais de perigo, independente de haver pneumonia e cuja presença justifica a internação.^{11,12}

Os sinais de gravidade em crianças menores de 2 meses são:

- 1 - gemência
- 2 - recusa mantida do seio materno
- 3 - febre alta
- 4 - hipotermia
- 5 - sibilância
- 6 - estridor em repouso

Os sinais de gravidade em crianças de qualquer idade são:

- 1 - cianose
- 2 - convulsões
- 3 - sinais de desidratação grave
- 4 - desnutrição grave
- 5 - recusa em beber líquidos
- 6 - sonolência anormal
- 7 - letargia/irritabilidade

O quadro clínico grave, de evolução abrupta, com toxemia, derrame pleural expressivo (geralmente purulento), pneumatoceles ou outras complicações em especial em lactentes com menos de 6 meses sugere etiologia estafilocócica (*Staphylococcus aureus*) e indica internação hospitalar.¹⁰

O diagnóstico em crianças maiores de 5 anos segue as mesmas bases gerais descritas. Nestas, além da etiologia pneumo-

cócica, deve-se considerar o *Mycoplasma pneumoniae*. Nesse caso, o paciente apresenta tosse persistente, sem expectoração ou com expectoração clara, está afebril ou tem febre baixa; inicia-se com angina e pode cursar com lesões exantemáticas e artralgias.¹²

As normas internacionais preconizadas pela OPAS classificam as pneumonias na infância segundo três critérios: pneumonia, pneumonia grave e muito grave,¹¹ segundo o Quadro 2.

Quadro 2

Classificação de Pneumonias segundo aspectos operacionais - OPAS/OMS

CLASSIFICAÇÃO	ACHADOS CLÍNICOS	TRATAMENTO
Pneumonia	TOSSE OU DIFICULDADE RESPIRATÓRIA, além de pelo menos um dos achados abaixo FR elevada: < 2 meses: > 60 / min 2 m a 12 m: > 50 / min 12 m a 4 anos: > 40 / min Pesquisar sinais de Pneumonia muito grave ou grave	Amoxicilina ou sulfametoxazol-trimetoprim por 5 dias; ensinar a administrar a medicação; Voltar após 48 hs; ensinar os sinais de perigo ^(**) .
Pneumonia grave	Retração subcostal; Batimento de asas do nariz; Gemido respiratório; Também: sinais de Pneumonia muito grave ; respiração rápida, ausculta de pneumonia; se possível RX (derrame, pneumatoceles, etc); FR elevada: < 2 meses: > 60 / min 2 m a 12 m: > 50 / min 12 m a 4 anos: > 40 / min Pesquisar sinais de Pneumonia muito grave ou grave.	Penicilina cristalina ao menos por 3 dias; Após melhora, trocar por amoxicilina por 5 dias; Se não houver melhora: cloranfenicol Ev ou IM até melhorar: após VO; Oxigenoterapia; Medidas de suporte.
Pneumonia muito grave	Cianose; Incapacidade para beber/ sugar ou vômitos do alimento ingerido; Convulsões, letargia; Dificuldade respiratória grave (insuficiência ventilatória); Também: respiração rápida, BAN, ausculta de pneumonia; se possível RX (derrame, pneumatoceles, etc).	Cloranfenicol EV ou IM 8/8 hs até melhorar; após, VO 8/8 hs até 10º dia; ou Penicilina cristalina e gentamicina por 10 dias; Se não houver melhora: gentamicina e oxacilina (cloxacilina*) e avaliar * VO; Oxigenoterapia; Medidas de suporte.

Notas: FR - Frequência respiratória; * - Não disponível no Brasil; (***) v. pág.5 (Sinais de gravidez ou sinais de perigo)

Pneumonia: tratamento hospitalar

Estima-se que cerca de 10 % do total de casos de pneumonia necessite internação hospitalar. Esse percentual corresponde à classificação **pneumonia muito grave ou grave**, do Quadro 1.

A primeira abordagem, em ambiente hospitalar, de casos de pneumonia seria identificar a provável etiologia do processo. Deve-se levar em conta a idade do paciente, antecedentes morbidos, como desnutrição grave e outras imunodeficiências, anemia falciforme, doenças do sistema nervoso e outras, assim como o emprego recente de antibióticos e outras drogas.^{9,11}

Alguns exames complementares poderão ser úteis: radiografia de tórax, hemograma, para possível diferenciação entre vírus e bactéria, hemocultura, sempre que houver disponibilidade; exame do líquido pleural (bacterioscopia pelo método de Gram e cultura para germes piogênicos), quando houver derrames de médio a grande volume.^{9,12}

O tratamento empírico de pneumonias é empregado largamente nos serviços pediátricos, em função da dificuldade geral do di-

agnóstico etiológico. Fundamenta-se, principalmente, no quadro clínico-radiológico do paciente. O MS chegou a padronizar, na década de 1990, o algoritmo descrito no Quadro 3, que incorporou as normas para atendimento hospitalar da OMS/OPAS.¹⁰

A princípio, na criança de 2 meses a 4 anos, com pneumonia comunitária, pensa-se inicialmente na etiologia pneumocócica (*S. pneumoniae*) e, nesse sentido, propõe-se o tratamento com penicilina cristalina, ou, eventualmente, procaína. A segunda bactéria em grau de frequência como causadora de pneumonia nessa faixa etária é o *H. influenzae*, que também poderia ser tratada com penicilina cristalina. Dentro de 48 a 72 horas, em geral, tem-se boa resposta clínica em se tratando de *S. pneumoniae*, com melhora da febre, do estado geral e redução da frequência respiratória. Quando tal não se verifica, admite-se a possibilidade de se tratar de *H. influenzae*, resistente à penicilina - que geralmente é resistente também à ampicilina - daí a troca por cefuroxima (cefalosporina de 2ª geração), ceftriaxona (cefalosporina de 3ª geração) ou cloranfenicol. Outra possibilidade de não melhora naquele prazo com o emprego de penicilina é o aparecimento de complicações, como o derrame pleural.

Este pode ser apenas um derrame para-pneumônico, isto é, reativo, sem bactérias, ou pode ser derrame purulento, caracterizando o empiema pleural. É recomendável a toracocentese para identificação do derrame e eventual troca de antibiótico.¹⁰ Em caso de empiema, está recomendada a drenagem torácica em selo d'água. Alguns grupos defendem a abordagem mais ampla dos derrames pleurais infecciosos, visando acelerar o processo de cura e conseqüentemente reduzir o tempo de internação hospitalar. Trata-se do debridamento precoce do empiema, realizado após uma semana, quando ainda há saída de secreção purulenta pelo dreno ou existe fistula broncopleural importante. Pode ser feita por toracosopia ou por torcotomia mínima que liberam as aderências pleurais e permitem uma drenagem do espaço pleural mais eficiente. Entretanto, ainda não é de prática corrente.^{5,9}

Ainda na criança de 2 meses a 4 anos, o tratamento poderá ser dirigido logo no início para o *S. aureus*, se houver evidências fortes nesse sentido, como é o caso de desnutridos graves com quadro toxêmico, principalmente lactentes menores de 6 meses, já iniciando o processo com empiema pleural, pneumatoceles ou que apresentam portas de entrada, como infecções de pele. Nesse caso, recomenda-se a administração de oxacilina.

As crianças menores de 2 meses deverão iniciar tratamento de pneumonia com associação de antibióticos, visando germes gram positivos e gram negativos, já que não é bem conhecida a etiologia de pneumonia nessa faixa etária e há o risco de agentes gram negativos, estreptococos b hemolíticos e mesmo do *S. aureus*.¹⁰

Pneumonia: tratamento ambulatorial

O tratamento ambulatorial que deverá ser empregado nos casos classificados como pneumonia está padronizado com drogas para administração por VO, como amoxicilina, ampicilina ou penicilina procaína. O tempo de antibioticoterapia é de cerca de 7 dias. Deverá ser agendada nova consulta dentro de 48 a 72 horas, para reavaliação. A adesão ao tratamento é fundamental para garantir o êxito da terapêutica. Deve ser feito grande empenho para que o responsável pela criança compreenda bem como deverá administrar as drogas, com relação à quantidade e horário, bem como reconhecer alguns sinais de gravidade de pneumonia, como respiração rápida ou difícil, dificuldade em alimentar-se ou ingerir líquidos e piora do estado geral que justificariam a volta da criança ao serviço de saúde para reavaliação, antes do tempo previsto.^{3,7}

Na consulta de reavaliação, recomenda-se proceder como segue:

1 - Se FR diminuiu, a temperatura abaixou, está sem febre e come melhor, continuar tratamento por mais 5 dias (totalizando 7 dias)

2 - Se não houve melhora da FR, da febre ou do apetite, trocar o antibiótico ou, se surgirem sinais de gravidade, encaminhar para internação.

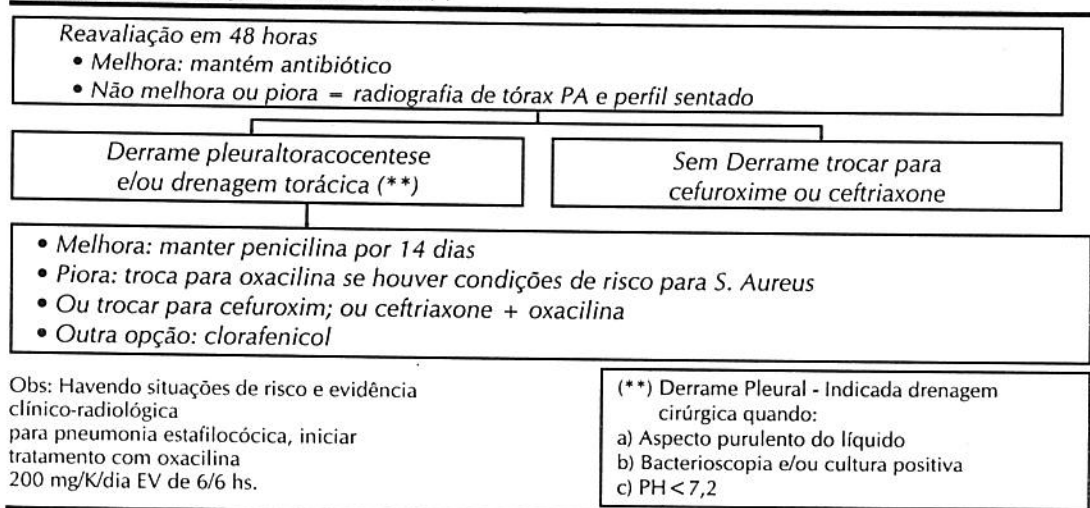
A resistência do pneumococo à penicilina

Em 1998, iniciou-se o Projeto CARIBE (*Latin-american multicente study on antibiotic resistance of Streptococcus pneumoniae*), estudo multicêntrico que envolveu sete países da América Latina e Caribe e cujo objetivo foi conhecer a evolução de crianças com pneumonia tratadas com penicilina ou ampicilina, do ponto de vista de resistência do pneumococo. O principal tipo sorológico de pneumococo isolado no Brasil foi o 14 (Gráfico 1).

Na criança, ao contrário do adulto, não há diferenças significativas no quadro clínico ou na gravidade das infecções pulmonares causadas por cepas de pneumococo suscetíveis ou resistentes à penicilina.¹³ Alguns autores preconizam o uso de doses altas de penicilina (200 000 UI/kg), considerando que essa droga necessitaria de elevados níveis séricos para o tratamento de

Quadro 3:

Tratamento de pneumonias na infância em hospitais Penicilina cristalina: 100 000 a 150 000 U/kg/dia EV de 6/6 horas (*)



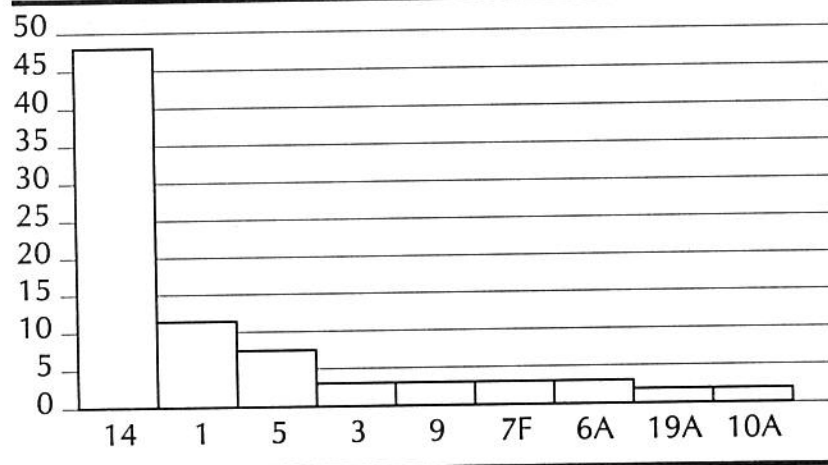
Fontes: Consenso Brasileiro sobre Pneumonias. J. Bras de Pneumol 1998; Tratamento de Pneumonias em Hospitais de Pequeno Porte, MS.1997.

pneumonia por cepas de resistência intermediária. Entretanto, em doses habituais, a penicilina ou outro beta lactâmico equivalente seria insuficiente apenas para pneumococo de muito alta resistência, com MIC superior a 4 microgramas/ml. No caso de cepas de resistência intermediária, cefuroxime, cefotaxime e ceftriaxone podem ser úteis. Nas cepas de alta resistência, a vancomicina, provavelmente, é a droga de eleição.¹⁴

O projeto CARIBE estudou 292 cepas de pneumococo isoladas de 2803 crianças com pneumonia, das quais 48% eram sensíveis à penicilina, 24% tinham resistência intermediária e 21% tinham resistência total. O tratamento com penicilina foi exitoso em 70% dos casos. As falhas terapêuticas não se relacionaram com o grau de susceptibilidade da amostra de pneumococo.^{15,16}

Gráfico 1

Principais tipos sorológicos de pneumococos isolados em crianças com pneumonia grave no Brasil. OPAS.Estudo CARIBE, 1998-2003.



SUMMARY

ACUTE CHILDHOOD PNEUMONIA: A REVIEW

A non-systematic literature review covering the sanitary features affecting the of children with pneumonia. As well as a MEDLINE and LILACS search, publications issued by international Organizations such as the Pan American Health Organization (PAHO) and the World Health Organization (WHO) were consulted. Guidelines for the management of childhood pneumonia according to PAHO/WHO and Brazil's Ministry of Health, the latter based on a document aimed at Small Size Hospitals (WHO), are presented. In the wake of the recent findings of penicillin-resistant pneumococcus in pneumonia (CARIBE, a multicenter latin-american study), the adaptation of the present guidelines, which recommend penicillin derivatives as first-line therapy, is emphasized.

KEY WORDS

pneumonia, treatment, child.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Alves R. A estratégia de Atenção Integrada às Doenças Prevalentes da Infância no Programa de Saúde da Família: avaliação do atendimento. Tese de Doutorado. Programa de pós-graduação em Clínica Médica. UFRJ. Rio de Janeiro, 2004.
- 2 - Victora CG, Wagstaff A, Schellenberg JA, Gwatkin D, Claeson M, Habicht JP. Applying an equity lens to child health and mortality: more of the same is not enough. Lancet 2003; 362(9379):233-41.
- 3 - Ministério da Saúde - Brasil. Secretaria de Políticas de Saúde. O Brasil e a atenção integrada às doenças prevalentes na infância. Brasília, DF; 1999.
- 4 - Ministério da Saúde - Brasil. Coeficiente de Mortalidade Infantil 1999a. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>. Acesso em: 06 fev. 2003.
- 5 - Sant' Anna CC, Pernetta C, March MF. Pneumonias na infância. In: Tarantino AB, Doenças pulmonares. 5ª ed. Rio de Janeiro, Guanabara, 2003p. 251-258.
- 6 - Benguigui Y. Infecções respiratórias agudas: fundamentos técnicos das estratégias de controle. Organização Pan-Americana da Saúde. Washington, 1997, P. 1-21.
- 7 - Brasil. Ministério da Saúde. Assistência e controle das infecções respiratórias agudas. Brasília, DF, 1994. 36 p.
- 8 - McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. New Engl J Med 2002; 346: 429-437.
- 9 - Sant' Anna CC, March MF, Ferreira S, Cunha AJLA. Pneumonias bacterianas In: IPPMG - UFRJ, Rotinas de pediatria. Rio de Janeiro, Atheneu (no prelo).
- 10 - Brasil. Ministério da Saúde. Tratamento de pneumonias em hospitais de pequeno e médio porte. Brasília, DF, 1996, 47p.
- 11 - Organización Panamericana de la Salud. Enfermedades prevalentes graves de la infancia. Guía básica para el nivel de referencia hospitalaria. AIEPI. Washington, 2001, 184 p.
- 12 - Sant'Anna CC. Infecções respiratórias agudas na prática pediátrica. S. Paulo, Lemos, 2002, 95 p.
- 13 - Spika JS, Facklam RR, Plikaytis BD, Oxtoby MJ - Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in the United States - J Infect Dis, 163: 1273-8, 1991.
- 14 - Schreiber J, Jacobs, M - Antibiotic - resistant pneumococci. Pediatr Clin N Am, 42 (3): 519-537, 1995.
- 15 - Research group of the Collaborative multicentre study on Acute Respiratory Infections and Bacterial Resistance (CARIBE). Pneumococcus pneumonia: a Prospective multicentre study of young children in Latin America. 4th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, 2004: 123.
- 16 - Carvalho CMN, Agosti M, Benguigui Y et al. Estudo Latino-Americano Multicêntrico Sobre Resistência Antibiótica do Pneumococo Isolado de Crianças com Pneumonia Grave. V Congresso Baiano de Pediatria. Salvador, Ba, 2004: 41.

BIOLOGIA MOLECULAR DO CÂNCER DO COLO UTERINO

Elízia Márcia GUILHERME, Raimunda Violante Campos de ASSIS, Ângela Maria GOLLNER, Sônia Maria Neumann CUPOLILO, Denise Gasparetti DRUMOND, João Carlos Arantes JÚNIOR, Vicente Rosauo VIDAL

Hospital Universitário-Universidade Federal de Juiz de Fora

RESUMO

O câncer do colo uterino permanece um grande problema de saúde pública em todo o mundo sendo importante causa de óbito. A revelação da conexão entre o papilomavírus humano (HPV) e as lesões intraepiteliais e a neoplasia invasiva cervical promoveu uma série de investigações que permitiram o conhecimento da história natural do HPV e os eventos moleculares relacionados com a carcinogênese cervical. O estabelecimento de subtipos de HPV, dos eventos moleculares das lesões neoplásicas por eles determinados e das diferentes taxas de incidência do câncer cervical invasivo entre as populações tornou óbvia a importância do fator epidemiológico, do rastreamento pela colpocitologia (Papanicolau), dos métodos moleculares diagnósticos e do tratamento das lesões consideradas pré-invasivas. Sabe-se, hoje, que os subtipos 16, 18, 31 e 45 de HPV são os responsáveis por mais de 95% dos casos de câncer do colo uterino. Importantes, também, são as oncoproteínas virais E6 e E7, que interferem com as proteínas do ciclo celular, como as p53 e retinoblastoma (Rb). Outras pesquisas mais recentes investigam o papel de outra proteína, a p63, sua ação reguladora sobre a infecção e o seu papel na evolução desse tipo de câncer. A telomerase também está sob investigação como um biomarcador para populações de alto risco. Além disso, a avaliação do efeito do estrogênio na carcinogênese cervical aponta para o papel epidemiológico dos contraceptivos orais. Pela importância do câncer de colo uterino no país, esta revisão tem como objetivo mostrar os resultados pontuais das pesquisas sobre a biologia molecular desta neoplasia.

PALAVRAS-CHAVE

Câncer cervical, biologia molecular, HPV.

INTRODUÇÃO

No Brasil, o câncer do colo uterino é a segunda causa de morte por neoplasias para o sexo feminino. Entretanto, em alguns estados do norte do país a situação é mais grave, já que essa neoplasia é a responsável pelo maior número de óbitos entre as mulheres.¹ O diagnóstico precoce das lesões intraepiteliais e da neoplasia cervical mostra um potencial de prevenção e cura elevadíssimo, o que possibilita a redução dos gastos públicos ou privados com o tratamento, e também a morbi-mortalidade da doença.²

No Brasil, do ponto de vista teórico, o rastreamento do câncer do colo uterino através da colpocitologia preventiva está ao alcance de qualquer mulher, mas, dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) mostram que, anualmente, surgem cerca de 25 mil novos casos da doença e 7 mil mortes.³ Outras avalia-

ções nacionais constataam que 30% das mulheres se submetem ao exame Papanicolau apenas três vezes na vida e que 70% dos casos de câncer do colo são diagnosticados em fase avançada.⁴ Por tudo isso, a doença no país configura-se como um problema de saúde pública a ser enfrentado.

Essa doença é hoje considerada como sexualmente transmissível pela evidente ligação com a infecção pelo papilomavírus humano (HPV).^{5,6,7} Diversos tipos de HPVs têm sido relatados e alguns deles relacionados à neoplasia cervical.^{8,9,10} Entretanto, a infecção isolada nem sempre evolui para as alterações malignas, o que faz supor mecanismos alternativos para tumorigênese cervical.¹¹ Nós também temos observado que determinados fatores de risco como, por exemplo, o tabagismo, aumentam em muito a chance de surgirem lesões epiteliais de alto grau e carcinoma de colo uterino.³

Talvez as substâncias do tabaco e outras ativem ou modifiquem determinadas regiões cromossômicas e suscitem modificação de genes supressores de tumores, tornando real a transformação neoplásica.

Todas as pesquisas relacionadas com oncogênese mostram a inativação do gene p53 como um evento crítico.^{12,13,14} Na carcinogênese cervical HPV-associada, esse fato está intimamente relacionado à oncoproteína E6, que é codificada por HPVs de alto risco.^{15,16} No câncer cervical HPV-negativo, o mecanismo parece ser outro.¹⁷ Além das alterações moleculares relacionadas com o mecanismo neoplásico em si, a procura de biomarcadores analisa a presença de telomerasas em determinados tipos de lesões intraepiteliais e/ou invasivas. Sem dúvida, a definição de biomarcadores ajudaria no diagnóstico e nas estratégias de tratamento. Esse último ponto é fundamental porque a identificação das alterações moleculares no câncer cervical, associada ao estabelecimento do tipo HPV na infecção, pode levar a novas terapias para tratar esta neoplasia já instalada e, em uma visão de longo prazo, prevenir a doença.

ONCOGÊNESE PELO HPV

Desde a publicação da estrutura do ácido desoxirribonucleico (DNA), por Watson & Crick, em 1953, houve grande progresso na compressão das funções celulares.¹⁸ A fita de DNA é uma estrutura em dupla hélice que contém o código genético. A molécula de DNA transmite a informação genética através de sua capacidade de duplicação e ulterior divisão celular.¹³ Nas células filhas, as informações específicas na fita de DNA são transcritas, em nível nuclear, para a fita de ácido ribonucleico mensageiro (RNAm), que copia e envia ao citoplasma essas informações, em mecanismo conhecido como transdução. A partir daí, a célula está pronta para a síntese de proteínas. Cada célula é programada para cumprir suas funções e terminar o seu ciclo de vida com a morte celular.¹⁸ O início da mitose não significa necessariamente divisão celular. Muitas vezes, a célula fica parada até

meses nos checkpoints para reparo de defeito na cópia do DNA. Os genes encarregados do conserto dessas falhas são chamados de genes do reparo do DNA.¹⁹ A regulação do ciclo celular é dependente de dois tipos de proteínas, as ciclinas e as cdk (*ciclin dependent kinases*). As ciclinas, de diversos tipos (A,B,D etc.), controlam a taxa de fosforilação protéica, sendo responsáveis por vários fenômenos que acontecem na divisão celular.¹³ Todos os mecanismos envolvidos na divisão celular são complexos e necessitam de finas regulações.

Os avanços da biologia molecular possibilitaram a identificação de vários genes que estão comprometidos com as funções celulares, fundamentalmente daqueles envolvidos no crescimento do celular, os protooncogenes, levando a um melhor conhecimento do processo da carcinogênese humana. As neoplasias surgem da ativação dos protooncogenes e da inativação dos chamados genes supressores de tumor. Nos vírus, a ativação de um protooncogene em *v-onc* pode se dar por mutação durante a transdução ou por expressão aumentada quando os protooncogenes são inseridos perto de promotores virais potentes.¹³ Os genes supressores de tumor mostram-se fundamentais por impedirem a multiplicação celular desordenada.²⁰ Entre vários genes desse tipo destacam-se dois, o p53 e o Rb. Defeitos no p53 são a forma mais comum de alteração genética em neoplasias humanas. Já o Rb, assim chamado por ter sido descrito no retinoblastoma, mostra como produto a pRb, que é uma fosfoproteína nuclear que atua como repressora da divisão celular. A perda dos dois alelos do Rb é encontrada em diversos tipos de neoplasias.²¹

Também essenciais para o ciclo celular são as estruturas conhecidas como telômeros, que são como "fechos" dos cromossomos. A cada divisão celular, os telômeros mostram encurtamento significativo a ponto de, após várias gerações celulares, não estarem mais presentes, não sendo possível a duplicação do cromossomo. Essa é considerada a base molecular do envelhecimento. A presença da telomerase, enzima que reconstrói o telômero, fornece às células características de imortalidade.²²

Os HPV's representam uma família de vírus DNA com mais de 150 genótipos. Estima-se que mais de 40 desses genótipos sejam capazes de infectar as células do trato anogenital de humanos, alguns causando apenas verrugas e outros responsáveis por neoplasias intraepiteliais e invasivas.^{23,24} Considera-se que cerca de 20 tipos de HPV podem estar relacionados com o carcinoma cervical.^{25,26} Diversos estudos moleculares têm demonstrado que cerca de 90% dos carcinomas cervicais contém DNA-HPV.^{10,15}

Alguns pesquisadores separam os HPV's em três grupos: um anogenital, outro associado a epidermodisplasia verruciforme e um mucocutâneo. Embora esses grupos sejam altamente específicos, sempre há superposições, principalmente entre os grupos anogenital e mucocutâneo.^{27,28} Vários tipos de papilomavírus infectam virtualmente qualquer superfície epitelial, incluindo a pele e as superfícies mucosas.^{29,28} Pela habilidade em produzirem neoplasia, os mais prevalentes vírus do grupo de HPV's anogenital podem ser separados em 3 categorias: uma dos vírus de baixo ou nenhum risco oncogênico (HPV's 6, 11, 42, 43 e 44), outro de risco oncogênico intermediário (HPV's 31, 33, 35, 51 e 52) e a terceira categoria grupa os considerados vírus de alto risco oncogênico (HPV's 16, 18, 45 e 56).³⁰ Mesmo entre os tipos considerados carcinogênicos para os humanos, existem os de maior oncogenicidade e de maior prevalência, como é o caso do HPV16 e 18.²⁴ Em contra-partida, os HPV's tipos 6 e 11, produtores das verrugas, são considerados como não oncogênicos.^{6,31,32}

Os HPV's do grupo de baixo risco são os encontrados principalmente nos condilomas acuminados e planos e lesões intra-

epiteliais de baixo grau (LSIL), são raros nas lesões intraepiteliais de alto grau (HSIL) e virtualmente nunca presentes nos carcinomas invasivos. Os HPV's considerados de risco intermediário raramente são vistos nos condilomas acuminados, estão associados às LSIL e HSIL e infreqüentemente são vistos nos cânceres invasivos. Os HPV's de alto risco ocasionalmente são encontrados nas LSIL, mas estão consistentemente presentes nas HSIL e carcinoma invasivo. As LSIL quase sempre mostram mais de um tipo de HPV. Já nas HSIL, mais que um tipo de HPV é muito raro.^{30,28,33} O estabelecimento do tipo de HPV não é possível apenas com base nos critérios histológico ou citológico. Do mesmo modo, os critérios morfológicos/citológicos não permitem distinguir em uma LSIL as alterações decorrentes apenas da infecção pelo HPV daquelas já de origem "displásica".

A infecção isolada pelo HPV não é suficiente para produzir carcinoma cervical. Após a infecção, possivelmente na dependência do tipo de HPV, o vírus pode se manter intranuclear e extracromossomal na forma física circular, isto é, episomal, replicando-se sincronicamente com a célula hospedeira.³⁴ Para que ocorra a transformação maligna pelo HPV de alto risco, é necessária a interação entre o genoma do papilomavírus, a célula humana hospedeira e o surgimento de mecanismo onde as proteínas virais codificadas interfiram com as proteínas da célula hospedeira modificando os processos mitóticos e de reparo do DNA.^{31,35,28}

Os HPV's são epiteliotrópicos por natureza e o ciclo de vida deles está vinculado com a diferenciação terminal das células do epitélio escamoso que mostram os vírus no estágio produtivo.^{36,33} O estágio não produtivo compreende o estabelecimento do genoma viral com um baixo número de cópias (plasmídeos) no núcleo. Isso ocorre nas células da camada basal do epitélio, onde o HPV replica seu DNA, mantendo as cópias durante a divisão das células basais e para-basais e estabelecendo um consistente nível de genoma viral.³⁷ As células infectadas progredem com seu ciclo de vida normal e uma população de células filhas deixa a membrana basal para se estratificarem e se diferenciarem. Essa etapa leva o ciclo de vida viral para o estágio produtivo, que vai ocorrer nas camadas superiores, diferenciadas do epitélio. Durante essa fase, o HPV amplifica seu genoma com um número muito maior de cópias e expressa seus genes tardios ou finais e produz sua "prole".³⁷ O HPV não induz à lise celular, e ulteriores ciclos de infecção ocorrem pela liberação dos vírus contidos nas células. Esse processo continua até que o tratamento, ou o estado imunológico da paciente, elimine a infecção. As proteínas dos HPV's estimulam a proliferação das células e interferem com a diferenciação do epitélio normal, ocorrendo a produção de um maior número de células na camada basal. Isso também resulta em um retardo na diferenciação terminal.³³ As infecções das células epiteliais pelo HPV podem ser do tipo permissiva ou persistente. Na infecção permissiva, todos os passos clássicos do ciclo de vida viral são seguidos: adsorção e penetração, transcrição, translação, replicação do DNA e maturação. Quando o ciclo de desenvolvimento do HPV pára em certos estágios do ciclo de replicação, a infecção persistente ocorre.³⁷

Os estudos iniciais sobre as propriedades de transformação do HPV foram realizados em diversos mamíferos que não o homem. Do estudo com o papilomavírus bovino, três seqüências de oncogenes foram apontadas como importantes: a E5, E6 e E7.^{38,39} Como os HPV's 16 e 18 estão intimamente associados com o desenvolvimento de carcinomas anogenitais nos humanos, as investigações da capacidade de transformação do HPV começaram a partir do estudo desses tipos de HPV's.^{7,35} Embora esses HPV's tenham muitas ações na célula infectada, duas delas são consideradas como fundamentais: o efeito sobre o gene p53 e sobre o Rb. O p53 está presente em todas as células e é conhecido como gene regulador do ciclo celular. Uma de suas

funções mais importantes é o reconhecimento da ocorrência de danos no DNA com parada do crescimento celular para reparo do defeito ou, se isso não for possível, desencadear o mecanismo de morte celular por apoptose.¹³ O gene Rb foi primeiro reconhecido como estando mutado ou deletado no retinoblastoma. Sua função é permitir ou interromper a progressão do ciclo celular dependendo de seu estado de fosforilação.²⁰ Os HPV's de alto risco oncogênico agem sobre as proteínas próprias das células hospedeiras através da interação de suas oncoproteínas. Quando essa integração ocorre, há ruptura no genoma viral levando à perda de função das proteínas E1/E2. Esse fato causa, então, uma desregulação de E6 e E7, resultando na transformação celular.³³ A desregulação de E6 leva a degradação da p53 e a da E7, ao bloqueio da Rb.²⁴ Ambos os eventos parecem ser fundamentais para a modificação do ciclo celular, produção de instabilidade genômica e transformação maligna.^{35,40} A necessidade de outros eventos genéticos para a transformação maligna é deduzida pela rara ocorrência do câncer de colo uterino, quando comparada com a prevalência da infecção pelo HPV, e o longo período de tempo necessário para progressão da neoplasia intraepitelial para câncer.

De qualquer modo, o que se sabe com absoluta certeza é que, no câncer cervical HPV-relacionado, o mecanismo mais evidente para oncogênese é a degradação e a não mutação da p53 pela E6. Já no carcinoma cervical HPV-negativo, acredita-se em mutação do p53 como o mecanismo tumorigênico mais provável.¹⁷ Essa hipótese se origina de observações obtidas com linhas de células de carcinoma cervical HPV-negativos e HPV-positivos, onde a mutação do p53 tem alta frequência nas primeiras e é muito rara nas segundas.^{17, 15} Entretanto, recente trabalho relata uma nova linha de célula (CA) obtida de um carcinoma epidermóide não queratinizante de colo uterino, invasivo, HPV negativo e que cresce rapidamente em cultura. Essas células promovem o crescimento de tumor sólido em camundongos histologicamente diagnosticado como carcinoma epidermóide, não mostra mutação do p53 e apresenta alta atividade da telomerase.¹⁵ Possivelmente esse tipo de câncer não está associado nem ao p53 e nem ao estado de infecção pelo HPV.

ONCOPROTEÍNAS VIRAIS

Três regiões no genoma dos vírus HPV's podem ser distinguidas umas das outras: a conhecida como URR (*upstream regulatory region*), a região inicial ou precoce e a final ou tardia.^{41, 42} A URR ainda não é bem conhecida, considerando-se como uma região não codificante do vírus, reconhecida como uma região reguladora contendo sítios de ligação.²⁸ As funções já conhecidas dessa região são: replicação viral e transcrição de seqüências da região inicial. A região inicial ou precoce é responsável por codificar proteínas que são críticas para o estabelecimento do ciclo de vida do vírus (E1, E2 etc.). Essas proteínas interagem com o genoma e programa da célula hospedeira para produzir novo DNA viral. A região final, ou terminal, é ativada após a replicação do DNA viral e os genes dessa região (L1, L2) codificam as proteínas para o capsídeo ou invólucro viral.²⁸ Todas as proteínas que são descritas nas regiões finais ou tardias são reguladas pela transcrição de proteínas que são produzidas somente pelas células do epitélio escamoso que estão em processo de maturação terminal. A quantidade dessas proteínas correlaciona-se altamente com a diferenciação terminal.²⁸ Quando a diferenciação terminal ocorre nas lesões benignas como, por exemplo, o condiloma, muitas proteínas da região tardia ou terminal estão presentes, enquanto que naquelas lesões caracterizadas pela perda de diferenciação, tais como as HSILs, há pouca ou nenhuma proteína capsídeo nas células epiteliais.

Os genes da região inicial têm sido muito estudados por serem críticos na função de replicação viral, utilizando o genoma do hospedeiro, e por estarem associados com o desenvolvimento das neoplasias cervicais (43). A região inicial consiste de seis genes E1, E2, E4, E5, E6 e E7.²⁹ Esses genes virais controlam a replicação viral e codificam as proteínas que são responsáveis pela manutenção do elevado número de cópias virais intracelulares. Além disso, participam da transcrição que vai produzir as oncoproteínas que transformam as células epiteliais normais em células malignas.²⁸ Os genes E1 e E2 estão envolvidos na replicação viral e manutenção do genoma. Eles são particularmente importantes porque codificam proteínas de ligação que regulam a transcrição de outras proteínas iniciais ou precoces.⁴⁰ Embora a proteína E4 seja um produto da expressão gênica precoce ou inicial, ela produz uma fusão de proteína incorporando parte da proteína E1 (E1E4), e é frequentemente considerada como uma proteína terminal ou tardia com produção e localização no citoplasma das células das camadas mais superiores, exatamente antes da completa "montagem" viral.⁴⁴ Essa proteína interage com as proteínas do hospedeiro e alteram a citoqueratina do citoplasma celular para produzir os característicos coilócitos e facilitar a liberação das partículas virais. O produto do gene E5 interage com os fatores de crescimento da membrana celular e se acredita em sua participação na transformação maligna celular.⁴⁰ Mas, são os genes E6 e E7 que codificam os produtos protéticos que têm maior importância nessa transformação. Por serem oncogênicas em células permissivas, agirem através de mecanismos que alteram o ciclo celular da célula infectada e produzirem a imortalização dos queratinócitos, essas duas proteínas têm papel de destaque na oncogênese do câncer cervical.⁴⁵

Os genes E6 e E7 dos HPV's genitais humanos parecem fundamentais para transformar as células hospedeiras.^{46, 35} A proteína viral codificada pela seqüência E6 consiste de aproximadamente 150 aminoácidos e apresenta uma moderada homologia, em nível de aminoácidos, nos diferentes subtipos virais, o que pode se correlacionar com sua função.³² Nos condilomas produzidos pelo HPV 6, a E6 é expressa intensamente nas células da camada basal e ausente nas células diferenciadas da camada superficial. Também tem se observado que, nesse tipo de lesão, as células diferenciadas mostram importante expressão das proteínas da região terminal L1 e L2. Os sinais de E1 e E2 são mais detectados nos núcleos, indicando que os níveis de RNAm com potencial de codificação para essas proteínas iniciais é muito baixo nas lesões benignas. Fato diferente ocorre nas lesões com pior diferenciação celular, como é o caso das HSIL, onde ocorre a desrepressão da transcrição de E6/E7 e os sinais são detectados através de todo o epitélio indiferenciado. O padrão de transcrição é semelhante tanto para as lesões pré-malignas quanto para as malignas. O completo baixo nível de expressão de RNAm-E6 e o aumento na transcrição de E6/E7 indica que o RNAm com potencial para codificar E7 é expressado em altos níveis. O RNAm codificando a E2 em toda sua extensão é usualmente ausente nos carcinomas positivos para HPV 16, mas mostra uma intacta região E indicando uma sub-regulação desse repressor de transcrição.⁴⁰ Quando o grau das lesões aumenta, ou no carcinoma invasivo, o L2 e L1 transcritos parecem desaparecer, embora os sinais específicos para L1 ainda possam ser detectados. A presença de L1 parece refletir um padrão de boa diferenciação do carcinoma.⁴⁴

A oncoproteína E7 é uma fosfoproteína que apresenta 98 aminoácidos, localizada na matriz nuclear. Essa seqüência se liga ao produto da região supressora de tumor Rb e p107. Ambos, Rb e p107, regulam a divisão celular, porém em diferentes estágios. Acredita-se que, quando a E7 se liga ao Rb ou ao p107,

libera um fator de transcrição normalmente ligado ao Rb/p107 porque a ligação ao E7 ocorre no mesmo sítio receptor. Esse fator chamado E2F é uma seqüência específica de DNA e é essencial para a divisão celular.²⁸ Existem evidências de que a associação do E7 com Rb/p107 forma um complexo que coordena uma cascata de eventos com sinais positivos e negativos que culminam na replicação do DNA e sua divisão com inativação da ação de bloqueio do ciclo celular desempenhado pela pRb. As proteínas do E7 dos HPV de baixo risco também se associam ao Rb/p107, mas apresentam uma diferença quantitativa em relação à afinidade de ligação do E7 dos HPV de alto risco. Essa diferença na afinidade de ligação pode estar relacionada à capacidade de não transformação das células normais em neoplásicas por estes tipos de HPV.

O gene HPV E5 é freqüentemente deletado ou não é expresso em carcinomas de colo, ao contrário dos E6 e E7, que sempre se expressam. Isso sugere que essa seqüência só tenha importância nos passos iniciais da carcinogênese. Já a introdução do HPV 16-E5 em queratinócitos imortalizados induz a capacidade de formar tumor, sugerindo seu potencial maligno.³³ A localização do E5 no compartimento celular é a mesma do receptor de fator de crescimento, e este leva a um aumento da expressão dos receptores para EGF (fator de crescimento epidérmico). Esses receptores são fosforilados e se mantêm na forma ativa, tornando a célula infectada muito mais sensível à proliferação.

GENES SUPRESSORES DE TUMOR

A p53 é uma fosfoproteína de 393 aminoácidos envolvida nos processos de crescimento celular, reparo e síntese do DNA, diferenciação celular e apoptose.¹³ Quando ocorre um dano ao DNA, a p53 atua impedindo a divisão dessa célula, criando um tempo para a reparação desse dano. Como regra geral, o fenótipo neoplásico manifesta-se somente quando há perda dos dois alelos do gene que pode ser adquirida ou herdada.¹⁹ Em sua forma nativa, a p53 tem vida média curta, 20-30 minutos, e, como existe em pequena quantidade nas células normais, ela não é detectada pela imunohistoquímica.⁴⁷ Cerca de 65% dos casos de carcinoma *in situ* de bexiga contêm mutação do p53, enquanto os casos de atipias e displasia, apenas 28 a 33%.⁴⁷ O dado parece mostrar que alterações da p53 parecem atuar não só no surgimento como na progressão das lesões, tanto é que, nas neoplasias avançadas e/ou já com metástases, elas são mais freqüentes do que nas neoplasias em estágios iniciais.¹³ O p53 localiza-se no cromossomo 17 e possui 11 exons. Na grande maioria dos tumores humanos, as mutações ocorrem nos exons 5 a 10, e essa ocorrência pode ser: mudança de sentido (*missense*) por troca de aminoácidos e deleções do gene ou síntese truncada da proteína 13. Ao p53 tem sido imputada a responsabilidade pela ativação da proteína nuclear, a mdm, que é um protooncogene e que foi identificado como uma proteína do complexo do p53 e que inibe a sua função de ativação de transcrição.⁴⁷ Quando as células são agredidas por agentes mutagênicos, proteínas especiais "captam" o sinal e estimulam a fosforilação da p53. A p53 fosforilada desliga-se da mdm, torna-se mais estável, permanece no núcleo e estimula genes para proteínas inibidoras do ciclo celular como a p21, p27 e p57, as quais inibem o complexo ciclina/cdk.¹³ A inibição da ativação das cdk impede a fosforilação da Rb, que continua ativa e não permite a ativação dos fatores de transcrição, bloqueando a célula em fase G1. Esse fato demonstra bem a cooperação entre p53 e pRb. Essa "parada" do crescimento dá tempo para correção dos defeitos no DNA. Caso o defeito provocado pela substância mutagênica não possa ser corrigido, a p53 atua no sentido de induzir a célula a entrar em apoptose.¹³

As proteínas E6 dos HPV 16 e 18 interagem com o p53. Esses tipos de HPV, provavelmente, interferem com a capacidade

do p53 em bloquear a divisão celular e na síntese de DNA, assim o DNA viral pode se replicar em grande quantidade e se algum erro de replicação ocorrer neste processo não poderá ser corrigido. Foi demonstrado que a formação do complexo E6-p53 "in vitro" causa a inativação da p53 por degradação via sistema ubiquitina.²⁴ O E6 se associa a uma proteína chamada E6-AP (E6 Associated Protein), que parece ser necessária para a formação do complexo entre o E6 e o p53, sendo também necessária para a degeneração do p53. Os HPV de baixo risco também produzem E6-AP, porém com reduzida eficácia, e não são capazes de degradar o p53.⁴⁸ No câncer cervical HPV-negativo tem se descrito o ponto de mutação da p53 como envolvido no mecanismo de oncogênese.¹⁷ Entretanto, no Brasil, em estudo com pacientes com câncer cervical HPV-positivo e negativo, a análise por PCR com amplificação dos exons 5, 6, 7 e 8 mostrou apenas poucas trocas de aminoácidos (*missense*), acreditando-se que outros mecanismos, independentes da inativação da p53, são necessários para gênese do câncer cervical.⁴⁹

O gene supressor de tumor mais conhecido é o Rb. Esse gene foi primeiramente identificado como um gene "mutado" em indivíduos com risco maior para cânceres hereditários, incluindo o retinoblastoma de olho em crianças. A proteína do Rb, produto do gene Rb, é uma fosfoproteína que atua como repressora da divisão celular. A pRb pode ser encontrada em duas formas: hipo e hiperfosforilada. Na forma hipofosforilada, a Rb é ativa e se liga aos fatores de transcrição da família E2F, impedindo a ação deste na divisão celular. Por isso, nas células que não estão se dividindo, a Rb é encontrada na forma hipofosforilada. Quando a célula recebe estímulo para entrar no ciclo mitótico, as cdk fosforilam a pRb, tornando-a inativa. Essa ocorrência vai fazer como que as moléculas de E2F se soltem da pRb e fiquem livres para se ligarem ao DNA e estimularem a divisão celular ao estimularem a transcrição de genes essenciais para fase S, incluindo as ciclinas. Quando a mitose ocorre, fosfatases celulares removem os radicais fosfatos da proteína e a pRb volta ao seu estado ativo. A pRb atua na progressão do ciclo celular no período G1/S, constituindo um freio celular. Todos os trabalhos focalizando a ação do HPV sobre a pRb, apontam não para degradação da Rb como no caso da p53, mas para uma falha no bloqueio da divisão celular.^{28, 17}

PAPEL DA P63

Pesquisas, principalmente as coordenadas pelo Dr. Christopher Crum, da Harvard Medical School, têm avaliado o papel da proteína designada como p63.⁵⁰ Essa proteína é o produto do gene p63, um gene recentemente identificado, que mostra homologia para com o gene p53 e que parece envolvido no desenvolvimento da zona de transformação cervical.²⁴ A p63 está fortemente associada com as células de reserva e basais e credita-se a ela uma importância crítica no desenvolvimento da zona de transformação.⁵¹ A forte associação entre HPV 16 e a positividade para a p63 nos carcinomas epidermóides do colo uterino tem sido descrita, colocando a pesquisa dessa proteína por imunohistoquímica como um potente marcador diagnóstico, já que outras neoplasias do local mostram consistente negatividade para essa proteína.⁵¹ Usando esse biomarcador, o Dr. Crum tem conseguido identificar uma sub população de células basais ou de reserva em neoplasias do colo uterino.²⁴ Os objetivos de todas essas pesquisas são estabelecer biomarcadores sensíveis e específicos para melhor entendimento da carcinogênese cervical e estabelecer seguros métodos diagnósticos. As noções sobre a p63 estão apenas começando.

TELOMERASE

A telomerase é uma polimerase DNA contendo um componente RNA chamado de hTR e uma sub unidade protéica

catalítica, a telomerase transcriptase reversa humana, a hTERT, que dirige a síntese de repetições teloméricas do DNA. A expressão de hTR e hTERT está restrita às camadas mais inferiores da mucosa cervical normal, mas se estende até as camadas mais superiores dos epitélios com lesão na maioria dos casos com displasia.²⁴ É uma enzima relacionada com a reconstrução dos telômeros e aumento da longevidade celular. Este parece ser um mecanismo de carcinogênese em algumas células. Alguns trabalhos mostram atividade da telomerase relacionada em taxas variadas com os diversos tipos de lesões produzidas pelos HPV e imortalização de queratinócitos.⁵² A expressão de telomerasas nas biópsias de colo uterino reflete bem a "displasia" de alto grau, mas não se correlaciona bem com a detecção do tipo de HPV de alto risco (24). Por suas características, a pesquisa da telomerase surge como um outro biomarcador do câncer cervical com aplicabilidade ainda em estudo.

FATORES DE RISCO

A relação da infecção por vírus do tipo HPV e o câncer cervical é um fato incontestável em uma taxa de mais de 90%. Entretanto, já se sabe que apenas a infecção não é suficiente para o desenvolvimento do carcinoma do colo uterino. Fatores relacionados ao tipo de HPV, à carga viral, às alterações do ciclo celular, todos associados às alterações cromossômicas que ocorrem, parecem ser necessários para o surgimento da neoplasia. De fundamental importância são todos os estudos que investigam a carcinogênese e a prevenção.

Nesse campo, tanto trabalhos experimentais quanto os clínicos aplicados têm mostrado diversos fatores epidemiológicos relacionados ao câncer cervical.^{53,2,3} Dos estudos, vários fatores de risco surgem como possíveis promotores para o câncer cervical. As pesquisas sobre a correlação entre estrogênio e o desenvolvimento do câncer cervical têm revelado resultados muito variados, principalmente por problemas relacionados com a metodologia. Mas, de qualquer maneira, esses trabalhos dão suporte para os estudos epidemiológicos que mostram diferenças nas taxas de infecção e o desenvolvimento de lesões cervicais em mulheres em uso de contraceptivos orais (Herrero et al, Franco et al). Nós também, trabalhando com mulheres com perfil sócio-econômico e cultural semelhante, investigamos a associação do uso do tabaco com o padrão das lesões cervicais HPV relacionadas.³ Analisando, por amostragem, mulheres fumantes e não fumantes, documentamos, nessa amostragem, um risco maior (*Odds ratio*) para lesões de alto grau (HSIL) e o câncer cervical entre as mulheres tabagistas.

Outras pesquisas epidemiológicas dizem respeito ao papel de substâncias antioxidantes na prevenção de lesões intraepiteliais e o carcinoma do colo uterino.^{53,24} Em síntese, os estudos mostram que deficiências de alguns micronutrientes antioxidantes (beta-caroteno e vitaminas A, C e E) na dieta podem funcionar como fator de risco para as lesões pré cancerosas e o carcinoma do colo uterino. Trabalhos como os citados ajudam não só no entendimento da carcinogênese cervical, mas também podem servir de suporte para campanhas de prevenção da doença.

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Todos os dados das pesquisas realizadas mostram que os chamados HPV de alto-risco são os responsáveis por mais de 90% dos cânceres cervicais, com elevadas taxas de óbito no mundo todo.^{56,1,57} Detecção precoce de lesões pré-neoplásicas, ou neoplásicas faz parte do dia-a-dia de ginecologistas e patologistas. O método citológico Papanicolaou tem se mostrado uma arma eficaz no rastreamento de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas. Esse método foi apontado como o responsável

por uma melhor triagem e acompanhamento de pacientes com lesões do colo uterino, em países com bom programa de rastreamento preventivo, tendo sido considerado como fator importante na redução de óbitos por câncer cervical nos USA já na década de 40.⁵⁸ Entretanto, com o estabelecimento da ligação HPV-câncer cervical, tornou-se claro que, em situações pontuais, há necessidade de um *screening* melhor, que envolva detecção do DNA-HPV para uma melhor seleção de pacientes cujo acompanhamento não pode seguir as normas de rotina.^{59,60}

Vários métodos de detecção de DNA-HPV têm sido descritos. Entretanto, no momento atual, dois são considerados como fazendo parte do arsenal de rastreamento de lesões pré e neoplásicas, são o PCR e a captura híbrida. Ambos os métodos trabalham com detecção de pequeno número de cópias virais e mostram sensibilidade próxima do 100%. O PCR mostra como desvantagem a possibilidade de resultados falsos positivos e o alto custo da tecnologia de amplificação do DNA, o que impede a adoção da técnica como método de rotina. Já a captura híbrida com sua nova versão (Hybrid Capture II teste/CH II) além de continuar discriminando os tipos de HPV em de baixo e de alto risco, de fornecer a carga viral, ainda mostra um aumento da sensibilidade analítica com uma viabilidade comercial muito promissora.⁶¹ Além disso, a utilização do sistema DNACitoliq com preservação do DNA-HPV tornou o método de custo-benefício mais vantajoso, permitindo, com a mesma coleta, a possibilidade da citologia em meio líquido, com mais de uma repetição, e a realização da CH II. Além disso, a CH II é o único teste de pesquisa de DNA-HPV aprovado pelo *US Food and Drug Administration* (FDA-USA).⁶² Todas as características especificadas permitem que o teste da CH II seja um método de pesquisa de DNA-HPV quase de rotina no Brasil. Consideramos que o custo do exame por CH II ainda é elevado para um país onde a grande maioria da população faz uso do sistema público de saúde. O barateamento da técnica permitiria, talvez, a adoção da CH II pelo SUS (Sistema Único de Saúde) de forma que um maior contingente de mulheres pudesse ter um *screening* mais adequado para lesões da cérvix e, quem sabe, talvez houvesse uma queda na morbi-mortalidade pela doença. Também o uso da pesquisa do DNA-HPV como técnica de rotina irá ajudar no controle e nas propostas de protocolos de segmento para aquelas mulheres com esfregaço negativo e pesquisa molecular do vírus positiva. Nós sabemos, por recente levantamento, que, em Juiz de Fora-MG, essa taxa é de 32,7% (dados ainda não publicados), bem mais elevada que a internacionalmente descrita com cerca de 12%.²⁴

Ainda quanto ao diagnóstico, há promessas muito animadoras de biomarcadores sensíveis e específicos, como marcação por imunohistoquímica da p63 e da telomerase, ambos ainda em fase de testes clínicos.²⁴

Quanto ao tratamento, o horizonte clínico mostra-se com possibilidade de ampliação com o uso de vacinas e da terapia molecular. As vacinas estão baseadas na etiologia do câncer cervical e na reposta imune do hospedeiro. Trabalhos propõem vacinas para o HPV não só para o uso terapêutico, mas também profilático.⁶³ Uma linha terapêutica molecular com grande potencial foi a proposta pela Dra Judith Wolf (University of Texas M. D. Anderson Cancer Center) e está baseada na interrupção, pelo gene E6, da função do p53 no carcinoma cervical HPV-positivo.²⁴ A técnica descrita, e experimentalmente testada, tem como finalidade recolocar o p53 nas células do câncer cervical HPV-relacionado, notadamente os tipos 16 e 18. A Dra. Wolf mostrou, com células em culturas e modelo experimental em camundongos, que o tratamento das células com o Adp53 (*adenovirus-mediated p53*) inibia a divisão celular e o crescimento do tumor. A pesquisa também mostrou a super expressão

de p53 e a "parada" da célula em G1. A associação da descoberta de biomarcadores específicos e terapia gênica mostra-se promissora, mas com utilização muito restrita na maior parte do mundo e impensável em nosso país.

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

O conhecimento das alterações que ocorrem no ciclo celular é, sem dúvida, a base para o entendimento do processo carcinogênico. No entanto, estudos realizados em células são restritivos, pois os fatores iniciadores, promotores ou facilitadores da carcinogênese são múltiplos e nem sempre totalmente presentes nos estudos *in vitro* ou experimentais.

Os mecanismos associados à carcinogênese envolvem um repertório genético e proteínas que são fundamentais para o funcionamento normal da célula. A diferença entre o comportamento celular normal e o neoplásico é a interação desses elementos em diferentes momentos ou de diferentes maneiras. A produção de uma proteína pode ser importante na manutenção das atividades da célula normal. No entanto, a mesma proteína, em outro tecido, ou em quantidades diferentes ou em diferentes momentos da diferenciação celular, pode promover a gênese tumoral.

O conhecimento intrínseco dos mecanismos moleculares ajuda-nos a entender a infecção pelos HPV e os mecanismos de oncogênese a eles relacionados e, com isso, fornece subsídios para métodos diagnósticos e terapêuticos que possam servir de armas inclusive para prevenção.

Do ponto de vista prático será possível, num curto intervalo de tempo, prever as evoluções das lesões precursoras de câncer do colo do útero ou selecionar a melhor terapêutica para a doença avançada. Em um intervalo de tempo maior, a geneterapia poderá ser uma das opções terapêuticas, através do bloqueio de ação das proteínas do HPV. No momento, a geneterapia é realizada apenas em instituições de pesquisa, em animais ou em pacientes voluntários, que não responderam aos tratamentos convencionais. A rigor, tais procedimentos ainda não são isentos de problemas éticos e legais, pois necessitam de melhor avaliação para a utilização em seres humanos.

Do ponto de vista de prevenção, as informações sobre as complexas interações entre os agentes infecciosos, como os HPV, e certos tipos de cânceres, como o carcinoma cervical, podem fornecer dados que servirão para nortear cuidados e aconselhamento de pacientes, promovendo comportamento preventivo. Isso é de particular importância no caso de mulheres jovens e sexualmente ativas (em torno de 15 a 25 anos) e que estão experimentando um dramático aumento na incidência do câncer cervical, notadamente em países em desenvolvimento, como o nosso.



SUMMARY

THE MOLECULAR BIOLOGY OF CERVICAL CANCER

Cervical cancer remains a major worldwide health problem and an important cause of death. Disclosure of the connection between the human papillomavirus (HPV) and the intraepithelial lesions and the invasive cervical neoplasia triggered a sequence of investigations, greatly improving our understanding of the natural history of HPV and the molecular events related to cervical carcinogenesis. The establishment of HPV subtypes, the molecular events of neoplastic lesions determinate by HPV, and the different incidence rates of invasive cervical cancer among populations, all made obvious the importance of the epidemiologic factor, of screening by colposcopy (Papanicolaou), of the molecular diagnostic methods, and the treatment of those lesions considered preinvasive. Today it is estimated that the HPV subtypes 16, 18, 31 and 45 are the responsible for more than 95% of the uterine cases of uterine cervical cancers. The E6 and E7-viral oncoproteins that interfere with the protein cell cycle, like the p53 and retinoblastoma (Rb) are also important. Recent research investigates the role another protein the p63, its regulating action on the infection, and its role in the evolution of this cancer type. Telomerase is also under investigation as a biomarker for high-risk populations. Furthermore, the estimation of the effects of estrogen in cervical carcinogenesis does point to the epidemiologic role of the oral contraceptives. Highlighting the importance of uterine cervical cancer in this country this review aims to show the results of research into the molecular biology of this malignancy.

KEY WORDS

cervical cancer, molecular biology, HPV

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Rodrigues AD, Teixeira MTB, Assis RVC. Mortalidade por câncer no Brasil e capitais, 1979-1995. *Principia-caminhos da iniciação científica* 2001;6:121-130.
- 2 - Schoell WMJ, Janicek MF, Mirhashemi R. Epidemiology and biology of cancer cervical. *Sem Surg Oncol* 1999;16:203-11.
- 3 - Assis EAC, Andrade FF, Campos RCA, Braga RC, Arantes Júnior JC, Assis RVC. Hábito de fumar em pacientes portadoras de neoplasias do colo uterino. *HU-Revista* 2003;29(3):475-9.
- 4 - (<file://A:\Programa Nacional de Controle do Cancer do Colo do Utero e da mama-Viva Mulher. Htm>).
- 5 - Krebs H. Genital human papillomavirus infection. *Clin Obstet Gynecol* 1989;32:105-6.
- 6 - Kuman RJ. Precancerous Lesions of the Cervix. In: Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 4th ed. New York: Springer-Verlag. 1994:229-277.
- 7 - Xu Q. Molecular biology of human papillomavirus. *Chin Med Sci J* 1993, 8(2):111-17.
- 8 - Kremsdorf D, Jablonska S, Favre M, Orth G. Biochemical characterization of two types of human papillomaviruses associated with epidermodysplasia verruciformis. *J Virol* 1982, 43: 436-47.
- 9 - Crum CP, Ikenberg H, Richart RM, Gissman I. Human papillomavirus type 16 and early cervical neoplasia. *N Engl J Med* 1984, 310:880-3.

- 10 - zur Hausen H. Viruses in human cancers. *Science* 1991, 254:1167-73.
- 11 - Bishop JM. Molecular themes in oncogenesis. *Cell* 1991, 64:235-48.
- 12 - Finlay CA, Hinds PW, Levine AJ. The p53 proto-oncogene can act as a suppressor of transformation. *Cell* 1989;57:1083-93.
- 13 - Brasileiro Filho G, Bogliolo. *Patologia Geral*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
- 14 - Hollstein M, Rice K, Greenblatt MS, Soussi T, Fuchs R, Sorlie T, et al. Database of p53 gene somatic mutations in human tumors and cell lines. *Nucleic Acids Res* 1994;22:3551-5.
- 15 - Isaka K, Nishi H, Osakabe Y, Miyata M, Hokamura M, Nakada T et al. Establishment of a HPV and p53-mutation-negative human cell line (CA) derived from a squamous carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2004;92:15-24.
- 16 - Scheffner M, Werness BA, Huibregtse JM, Levine AJ, Howley PM. The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of p53. *Cell* 1990;63:1129-36.
- 17 - Crook T, Wrede D, Vousden KH. P53 point mutation in HPV negative human cervical carcinoma cell lines. *Oncogene* 1991;6:873-5.
- 18 - Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. *Molecular Biology of THE CELL*. 4ª ed. New York: Garland&Science, 2002.
- 19 - Montenegro MR, Franco M. *Patologia: Processos gerais*. 4ª ed. São Paulo: Atheneu, 1999.
- 20 - Majno G, Joris I. *Cells, tissues and disease. Principles of general pathology*. 1ª ed. London: Blackwell Science, 1996.
- 21 - Gottlieb TM, Oren M. p53 in growth control and neoplasia. *Bioch Bioph Acta* 1996;1287:77-102.
- 22 - Remer RA. O material genético: DNA, RNA, cromossomos e genes. In: Rossi & Pinho. *Genética e biologia molecular para o cirurgião*, 1ª ed. São Paulo, LEMAR, 1999:37-56.
- 23 - Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 1998;338:423-28.
- 24 - Wolf JK, Franco EL, Arbeit JM, Shroyer KR, Wu TC, Runowicz CD et al. Innovations in understanding the biology of cervical cancer. *Cancer* 2003;98:2064-9.
- 25 - Wieland U, Pfister H. Molecular diagnosis of persistent human papillomavirus infections. *Intervirology* 1996;39:145-57.
- 26 - de Villiers EM. Heterogeneity of the human papillomavirus group. *J Virol* 1989;63:4898-903.
- 27 - Barrett TJ, Silber JD, McGinley JP. Genital warts. A venereal disease. *JAMA* 1954;154:333-43.
- 28 - Richart RM, Masooh S, Syrjänen KJ, Vassilakos P, Kaufman RH, Olszewski WT et al. Human papillomavirus. *Acta Cytologica* 1998;42:50-8.
- 29 - Broker TR. Structure and genetic expression of papillomaviruses. *Obstet Gynecol North Am* 1987;14:329-48.
- 30 - Reid R, Greenberg M, Jenson AB, Husain M, Willett J, Daoud Y et al. Sexually transmitted papillomaviral infections. I. The anatomic distribution and pathologic grade of neoplastic lesions associated with different viral types. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156(1):212-22.
- 31 - Stoler MH. A brief synopsis of the role of human papillomaviruses in cervical carcinogenesis. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175(4 Pt 2):1091-8.
- 32 - Daley, EM. Clinical update on the role of HPV and cervical cancer. *Cancer Nurs* 1998, 21 (1):31-5.
- 33 - Sanclemente G, Gill DK. Human papillomavirus molecular biology and pathogenesis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16(3):231-40.
- 34 - Cheah PL, Looi LM. Biology and pathological association of the human papillomaviruses. A review. *Malays J Pathol* 1998;20(1):1-10.
- 35 - Park TW, Fujiwara H; Wright TC. Molecular biology of cervical cancer and its precursors. *Cancer* 1995;76(10 Suppl):1902-13.
- 36 - Evander M, Frazer IH, Payne E, Qi YM, Hengst K, McMillan NA. Identification of the alpha6 integrin as a candidate receptor for papillomaviruses. *J Virol* 1997;71(3):2449-56.
- 37 - Chow LT, Broker TR. Papillomavirus DNA replication. *Intervirology* 1994;37(3-4):150-158.
- 38 - Fischer RG, Syverton J. The virus-induced papilloma-to-carcinoma sequence: IV. Carcinomas in domestic rabbits infected while in uterus. *Cancer Res* 1951;11:737-45.
- 39 - Olson C, Pamukcu AM, Brobst DF. Papilloma-like virus from bovine urinary bladder tumors. *Cancer Res* 1965;25(6):840-9.
- 40 - Brenna SMF, Syrjänen KJ. Regulation of cell cycles is of key importance in human papilloma virus (HPV)-associated cervical carcinogenesis. *São Paulo. Med J* 2003;121(3):128-32.
- 41 - Seedorf K, Drammer G, Dürst M, Suhai S, Röwekamp W. Human papillomavirus type 16 DNA sequence. *Virology* 1985;145(1):181-5.
- 42 - Baird PJ. The role of human papilloma and other viruses. *Clin Obstet Gynaecol* 1985;12(1):19-32.
- 43 - Ward p, Coleman DV, Malcolm DB. Regulatory mechanisms of the papillomaviruses. *Trends Genet* 1989;5:97-101.
- 44 - Syrjänen SM; Syrjänen KJ. New concepts on the role of human papillomavirus in cell cycle regulation. *Am Med* 1999;31(3):175-87.
- 45 - Bedell MA, Jones KH, Laimins LA. The E6-E7 region of human papillomavirus type 18 is sufficient for transformation of NIH 3t3 and rat-1 cell. *J Virol* 1987;61:3635-46.
- 46 - Iftner T, Oft M, Böhm S, Wilczynski SP, Pfister H. Transcription of the E6 and E7 genes of human papillomavirus type 6 in anogenital condylomata is restricted to undifferentiated cell layers of the epithelium. *J Virol* 1992;66(8):4639-46.
- 47 - Dabbs DJ. *Diagnostic immunohistochemistry*. 1ª ed. New York: Churchill Livingstone; 2002.
- 48 - Brenna SMF; Zeferino LC. Gene p53, Papilomavírus Humano e Câncer do Colo do Útero. *G O Atual* 2002; 9:30-4.
- 49 - Pinheiro NA, Villa LL. Low frequency of p53 mutations in cervical carcinomas among Brazilian women. *Braz J Med Biol Res* 2001;34(6):727-33.
- 50 - Crum CP. The beginning of the end for cervical cancer? *N Engl J Med* 2002;347:1703-5.
- 51 - Wang TY, Chen BF, Yang YC, Chen H, Wang Y, Cviko A et al. Histologic e immunophenotypic classification of cervical carcinomas by expression of the p53 homologue p63: a study of 250 cases. *Hum Pathology* 2001;32(5):479-86.

52 - Kawai K, Yaginuma Y, Tsuruoka H, Griffin M, Hayashai H, Ishikawa M. Telomerase activity and human papillomavirus (HPV) infection human uterine cervical cancers and cervical smears. *Eur J Cancer* 1998; 34(13): 2082-6.

53 - Romney SL, Palan PR, Basu J, Mikhail M. Nutrient antioxidants in the pathogenesis and prevention of cervical dysplasias and cancer. *J Cell Biochem Suppl* 1995; 23:96-103.

54 - Herrero R, Hildesheim A, Bratti C. Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:464-474.

55 - Franco E, Villa LL, Rohan T, Ferenczy Apetzi-Erler M, Matlashewski G. Design and methods of the Ludwig-McGill longitudinal study of the natural history of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Brazil. Ludwig-McGill Study Group. *Rev Panam Salud Publica* 1999; 6:223-233.

56 - zur Hansen H. Human papillomaviruses in the pathogenesis of anogenital cancer. *Virology* 1991;184(1):9-13.

57 - Galloway DA. Papillomavirus vaccines in clinical trials. *Lancet Infect Dis* 2003; 3(8):469-75.

58 - DeMay RM. *The Art & Science of Cytopathology. Exfoliative Cytology* 1ª ed. London: ASCPPress 1995.

59 - Syrjänen KJ, Syrjänen SM. *Molecular biology of papillomavirus infections in human pathology*. 1ª ed. New York: John Wiley & Sons; 2000.

60 - Poljak M, Brencic A, Seme K, Vince A, Merin IJ. Comparative evaluation of first-and second-generation Digene Hybrid Capture assays for detections of human papillomaviruses associated with high or intermediate risk for cervical cancer. *J Clin Microbiol* 1999;32(3):296-7.

61 - Nonogaki S, Wakamatsu A, Longatto Filho A, Pereira SM, Utagawa ML, Ferreira Alves VA et al. Hybrid capture II and polymerase chain reaction for identifying HPV infections in samples collected in a new collection médium: a comparison. *Acta Cytol* 2004;48(4):514-20.

62 - Peyton CL, Schiffman M, Lorincz AT, Hunt WC, Mielzynska I, bratty C et al. Comparison of PCR- and hybrid Capture- based human papillomavirus detection systems using multiple cervical specimen collection strategies. *J Clin Microbiol* 1998;36(11):3248-54.

63 - Murakami M, Gurski KJ, Steller MA. Human papillomavirus vaccines for cervical cancer. *J Immunother* 1999;22(3):212-8.

EVOLUÇÃO DAS POLÍTICAS PÚBLICAS DE SAÚDE NO BRASIL - DA CONSTITUIÇÃO DE 1988 À NOAS/SUS 2002

Carlos Alberto Mourão JÚNIOR, Olívia Maria Silveira GUEDES

Assessoria Técnico-Gerencial da Diretoria de Saúde, Saneamento e Desenvolvimento Ambiental - Prefeitura Municipal de JF

RESUMO

O presente trabalho consiste numa revisão da legislação que instituiu e vem modelando o Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil. Seu principal objetivo é analisar o percurso das políticas de saúde e as mudanças ocorridas nas leis desde a implantação do SUS até os dias atuais. O objeto deste trabalho foi uma análise crítica da legislação, além da experiência pessoal do autor na área de gestão.

PALAVRAS-CHAVE

Saúde Pública; Legislação Sanitária; SUS; NOB; NOAS.

INTRODUÇÃO

Em 1986, foi realizada em Brasília a VIII Conferência Nacional de Saúde (CNS), com ampla participação de trabalhadores, governo, usuários e parte dos prestadores de serviços de saúde. Precedida de conferências estaduais e municipais, a VIII CNS significou um marco na formulação das propostas de mudança do setor saúde, consolidadas na Reforma Sanitária brasileira. Seu documento final sistematizou o processo de construção de um modelo reformador para a saúde, que ficou definida como resultante das condições de alimentação, habitação, educação, renda, meio ambiente, trabalho, transporte, emprego, lazer, liberdade, acesso e posse a serviços de saúde e, assim, antes de tudo, o resultado das formas de organização social da produção, as quais podem gerar desigualdades nos níveis de vida. Esse documento serviu de base para as negociações na Assembléia Nacional Constituinte, que se reuniria logo após.

A CONSTITUIÇÃO FEDERAL DE 1988

Em 1988, a Assembléia Nacional Constituinte aprovou a nova Constituição Brasileira, incluindo, pela primeira vez, uma seção sobre a saúde. Essa seção incorporou, em grande parte, os conceitos e propostas da VIII Conferência Nacional de Saúde, podendo-se dizer que, na essência, a Constituição adotou a proposta da Reforma Sanitária e do SUS.

No entanto, isso não foi fácil: vários grupos tentaram aprovar outras propostas, destacando-se duas: a dos que queriam manter o sistema como estava, continuando a privilegiar os hospitais privados contratados pelo INAMPS e a dos que queriam criar no país um sistema de seguro-saúde, algo semelhante ao americano que, como é sabido, é caro e não atende a todos. Como essas alternativas não tinham muita aceitação, dada a inviabilidade desta pela questão econômica e o não funcionamento daquela, a proposta feita pelo movimento da Reforma Sanitária teve chance e acabou sendo aprovada, ainda que com imperfeições. De qualquer forma, essa foi uma grande vitória, que coloca a Constituição brasileira entre as mais avançadas do mundo no campo do

direito à saúde.

Durante o processo de elaboração da Constituição Federal, uma outra iniciativa de reformulação do sistema foi implementada, o Sistema Unificado e Descentralizado de Saúde – SUDS. Idealizado enquanto estratégia de transição em direção ao Sistema Único de Saúde, propunha a transferência dos serviços do INAMPS para estados e municípios. O SUDS pode ser percebido como uma estadualização dos serviços. Seu principal ganho foi a incorporação dos governadores de estado no processo de disputa por recursos previdenciários. Contudo, a estadualização, em alguns casos, levou à retração de recursos estaduais para a saúde e à apropriação de recursos federais para outras ações, além de possibilitar a negociação clientelista com os municípios.

Enquanto resultante dos embates e das diferentes propostas em relação ao setor saúde presentes na Assembléia Nacional Constituinte, a Constituição Federal de 1988 aprovou a criação do Sistema Único de Saúde, reconhecendo a saúde como um direito a ser assegurado pelo Estado e pautado pelos princípios de universalidade, equidade, integralidade e organizado de maneira descentralizada, hierarquizada e com participação da população. O Sistema Único de Saúde é constituído pelo conjunto de ações e serviços de saúde prestados por órgãos e instituições públicas federais, estaduais e municipais e, complementarmente, por iniciativa privada que se vincule ao sistema. Assim, o serviço privado, quando é contratado pelo SUS, deve atuar como se público fosse, usando as mesmas normas do serviço público.

O atual texto constitucional institui a saúde como direito de todos e dever do Estado, garantindo acesso universal e igualitário às ações e serviços de promoção, proteção e recuperação da saúde (art. 201). Institui, ainda, a participação, em caráter complementar, das instituições privadas do setor no Sistema Único de Saúde. Igualmente institui a descentralização como direção única em cada esfera de governo, o atendimento integral com prioridade para atividades preventivas sem prejuízo dos serviços assistenciais e a participação da comunidade. Compromete, quanto ao financiamento, a participação de recursos do orçamento da seguridade social, da União, dos Estados e Municípios, do Distrito Federal e dos Territórios.

Segundo Cohn & Elias (2001), chama a atenção, de imediato, que o único dispositivo aprovado que causou violenta reação do setor privado foi a estatização do sangue. De fato, apesar dos significativos avanços, verifica-se que os interesses do setor privado não foram diretamente feridos: sua participação em caráter complementar do SUS – portanto, como fazendo parte da composição do sistema – é reafirmada, sendo previsto somente maior controle sobre suas ações, o que, dada a experiência passada, não o ameaça em demasia. Afinal, o florescimento do setor privado da saúde foi viabilizado, em grande medida, pela própria incompetência do Estado em fiscalizá-lo e mantê-lo sob

controle, sendo que as fraudes constituem, nesse caso, o exemplo menos preocupante. Não é por outro motivo que os embates entre os distintos interesses se repetiram, de forma mais aguda, no momento da votação da legislação ordinária, que regulamentou aqueles dispositivos constitucionais.

À parte esse fator, resta o problema de como viabilizar a descentralização, o comando único em cada esfera de poder, e ao mesmo tempo uma integração, nos âmbitos estadual e municipal, das diferentes políticas de saúde que devem, no seu conjunto, compor um todo integrado. A Lei Orgânica do Sistema Único de Saúde, que será analisada a seguir, garantiu, de certa forma, o suporte institucional para tanto.

A LEI ORGÂNICA DO SUS

A Constituição remetia a regulamentação do sistema para a chamada Lei Orgânica da Saúde, que foi constantemente relegada a segundo plano durante o governo de Fernando Collor, sendo finalmente aprovada em 19 de setembro de 1990 (Lei 8080/90). Essa lei sofreu vetos em seus aspectos mais democráticos, gerando pressão contrária na sociedade. Em função desse fato, o governo acabou aprovando uma segunda lei, três meses depois, em 28 de dezembro do mesmo ano (Lei 8142/90). Portanto, a íntegra da Lei Orgânica do SUS se encontra nessas duas leis supracitadas, que serão caracterizadas a seguir. Iniciaremos pela Lei 8080/90.

A Lei 8080/90 dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes. Na verdade, essa lei é que veio regulamentar e direcionar como seria o funcionamento do Sistema Único de Saúde.

Ficou determinado que os objetivos do SUS incluem a abordagem da saúde a partir dos seus fatores condicionantes e determinantes, o conhecimento desses fatores e a adoção de políticas sociais e econômicas a eles dirigidos, bem como a atenção às pessoas por intermédio de ações de promoção, prevenção e recuperação da saúde. A atuação do SUS inclui, entre outras, a execução de ações de vigilância sanitária, a vigilância epidemiológica, a saúde do trabalhador e a assistência farmacêutica, a ordenação de recursos humanos e a formulação de políticas de medicamentos, equipamentos e imunobiológicos.

A vigilância sanitária pode ser entendida como um amplo conjunto de ações destinadas a controlar, eliminar e prevenir os riscos e interferir nas condições ambientais, sociais e econômicas que têm impacto sobre a saúde.

A vigilância epidemiológica é o conjunto de ações destinadas ao conhecimento, detecção e prevenção dos fatores condicionantes e determinantes de saúde, com a finalidade de subsidiar uma intervenção bem fundada nos problemas de saúde.

A saúde do trabalhador abrange, entre outras coisas, a participação na fiscalização e no controle nos processos de trabalho, incluindo a fiscalização dos instrumentos neles utilizados, assim como visa a recuperação e reabilitação da saúde dos trabalhadores submetidos aos riscos e agravos advindos das condições de trabalho.

A atuação do SUS inclui, também, a participação na formulação de políticas e na execução de ações de saneamento básico, a fiscalização e a inspeção de alimentos, água e bebidas para o consumo humano e o incremento do desenvolvimento científico e tecnológico em saúde.

Ficou ainda determinado que o sistema privado de saúde integra o SUS, podendo prestar serviços complementares mediante contratação, devendo, porém, seguir os mesmos princípios e normas dos SUS, podendo, ainda, constituir, em parceria com o setor educacional, campo de pesquisa e ensino. Os serviços de saúde dos hospitais universitários e de ensino passam também a integrar o SUS mediante convênio.

Para garantir que os recursos destinados à saúde sejam utilizados em benefício dos cidadãos, foi estabelecido que: os recursos financeiros destinados ao SUS passariam a ser depositados em conta separada dos demais recursos (Fundo de Saúde); os municípios, estados e a União deveriam trabalhar em conjunto para não desperdiçar recursos; os valores destinados a cada município e estado seriam determinados pelo número de habitantes e pelos riscos e problemas de saúde da população a ser coberta; um sistema de informações em saúde teria que ser implantado para recolher os dados relativos aos serviços de saúde prestados em todo o Brasil.

Em resumo, a Lei 8080 reforçou o que já havia sido determinado na Constituição Federal de 1988, ou seja, o Poder Público federal, estadual e municipal são – juntos – responsáveis em oferecer as condições que garantam ao cidadão o acesso aos serviços e ações de saúde, e os municípios têm o direito e devem assumir a responsabilidades pela organização do sistema nos seus territórios, assim como devem colaborar para que as metas de saúde definidas pelos governos estadual e federal sejam alcançadas.

A Lei 8142/90, como dito anteriormente, é composta por apenas 7 artigos que deveriam estar inclusos na Lei 8080, não fosse o veto e a tentativa de boicote do governo Collor. Ela trata da participação da comunidade na gestão do Sistema Único de Saúde e das transferências intergovernamentais de recursos financeiros na área da saúde.

São criadas formas de controle social da saúde, exercido por meio de duas instâncias: a Conferência de Saúde e o Conselho de Saúde, existentes nas três esferas de governo – municipal, estadual e federal. Esse controle social refere-se à influência que a sociedade tem sobre a formulação, execução e avaliação das políticas de saúde e realiza-se pela garantia da participação dos envolvidos nas tomadas de decisão do setor.

Os Conselhos e as Conferências de Saúde têm composição paritária entre usuários (50% dos integrantes), prestadores de serviços de saúde, governo e profissionais de saúde. O Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS) e o Conselho Nacional de Secretários Municipais de Saúde (CONASEMS) passaram a ter representação no Conselho Nacional de Saúde.

Os Conselhos têm caráter permanente e deliberativo e atuam na formulação de estratégias e no controle de execução das políticas de saúde aprovadas. As Conferências ocorrem a cada quatro anos e apontam diretrizes para a formulação de políticas de saúde. Essas duas instâncias – Conferências e Conselhos – fazem do SUS um dos sistemas de saúde mais democráticos do mundo, do ponto de vista da participação da sociedade.

A Lei 8142 exigiu também a abertura de conta bancária especial para o recebimento direto dos recursos pelas Secretarias Municipais e Estaduais de Saúde. Em contrapartida, as Secretarias passaram a ter a obrigação de: ter um plano de saúde; destinar recursos do próprio tesouro para a saúde; e enviar ao Ministério da Saúde, uma vez por ano, um relatório para acompanhamento da aplicação dos recursos em relação à programação (Relatório de Gestão).

Como podemos perceber, a Constituição Federal de 1988 e as Leis 8080 e 8142 de 1990 definem as atribuições e o modelo organizacional do SUS. A fim de operacionalizar e viabilizar o funcionamento do sistema em um país continental e heterogêneo como o Brasil, o governo federal passou a editar normas operacionais, as quais serão analisadas a seguir.

NORMAS OPERACIONAIS BÁSICAS (NOB)

As Normas Operacionais Básicas são um instrumento jurídico-institucional, editado periodicamente pelo Ministério da Saúde, após amplo processo de discussão com demais gestores e outros

segmentos da sociedade, negociado e pactuado na CIT (Comissão Intergestores Tripartite, criada em 1993) e no Conselho Nacional de Saúde, com a finalidade de: aprofundar e reorientar a implementação do SUS, definir novos objetivos estratégicos, prioridades, diretrizes e movimentos tático-operacionais, regular as relações entre seus gestores e normatizar o SUS.

A primeira NOB foi editada em 1991 (NOB-91), porém não trouxe grandes mudanças em relação ao que já tinha sido implantado no ano anterior pela Lei Orgânica. A gestão do SUS continuava muito centralizada no nível federal (INAMPS, extinto em 1993); os municípios eram ainda gerentes de unidades – portanto, prestadores; alguns estados já assumiam gestão (SUDS/87), mas a maioria ainda continuava como prestador. Na NOB-91, ocorreu ainda equiparação de prestadores públicos e privados.

Em 1992, houve a IX Conferência Nacional de Saúde, consolidando o SUS (consubstanciado na VIII Conferência, conforme já mencionado) e definindo o seguinte lema: “Municipalização é o caminho”. Houve, nesse ano, a edição da chamada NOB-92, sem que esta trouxesse qualquer alteração significativa ao cenário vigente.

A segunda norma operacional foi editada em 1993, um ano após a IX Conferência Nacional de Saúde. A NOB-93 trouxe as seguintes mudanças: foi desencadeado o processo de municipalização da gestão, com a habilitação dos municípios nas condições de gestão criadas (Incipiente, Parcial e Semiplena); criou-se a transferência regular e automática (fundo a fundo) do teto global da assistência para os municípios em gestão semiplena; os municípios foram habilitados como gestores, criando a terceira instância gestora do SUS (o gestor federal é o ministro da saúde; o estadual, o secretário estadual de saúde; e o municipal, o secretário municipal de saúde).

Na NOB-93 havia ainda uma frágil definição do papel dos estados, que entretanto, passaram a assumir seu papel de gestores do sistema estadual de saúde. Foram constituídas ainda as CIB – Comissão Intergestores Bipartite (estadual/municipal) e a CIT – Comissão Intergestores Tripartite (federal/estadual/municipal) como importantes espaços de negociação, pactuação, articulação e integração entre os gestores, impedindo que a municipalização produzisse um processo de atomização.

Em 1996, surgiu a NOB-96, trazendo vasto arsenal de diretrizes para a saúde. Essa norma merece uma análise mais detalhada, em função dos muitos impactos que trouxe rumo à descentralização.

As principais características da NOB-96 eram:

- Estabelecer a direção única em cada nível de governo, garantindo ao gestor todos os instrumentos necessários para exercício das funções sob sua responsabilidade;
- Caracterizar os Sistemas Municipais de Saúde: totalidade das ações e serviços de atenção à saúde, voltados ao atendimento integral de sua população, desenvolvidos em um conjunto de estabelecimentos com seus serviços de saúde, inseridos de forma indissociável no SUS e organizados em uma rede regionalizada e hierarquizada;
- Regulamentar as relações entre os sistemas municipais e destes com as instâncias estadual e federal;
- Fortalecer a função gestora das Secretarias Estaduais, com (re)definição de responsabilidades para a coordenação do SUS em âmbito estadual;
- Redefinir as funções do Ministério da Saúde, como gestor nacional do SUS, com maior integração entre seus órgãos e instituições e descentralização das responsabilidades definidas nessa NOB, como de estados e municípios;
- Aprimorar, e adequar a normatização da gestão da assistência à saúde, coordenada pela SAS/MS;
- Transferir, a curto prazo, para a grande maioria dos municípi-

os brasileiros, a responsabilidade da Gestão Plena da Atenção Básica (GPAB) ambulatorial, descentralizando os respectivos instrumentos de gestão para o exercício dessa responsabilidade;

- Transferir, aos municípios habilitados como gestores da atenção básica, os recursos financeiros relativos a essa responsabilidade (PAB: Piso Ambulatorial Básico) de forma regular, direta e automática, fundo a fundo e com base em um valor nacional per capita para a população coberta (inicialmente o PAB per capita era de R\$ 1,00 por mês);
- Reorganizar a gestão dos procedimentos de média complexidade ambulatorial, abrindo-se a possibilidade de transferência direta e automática (fundo a fundo), aos estados habilitados nos termos dessa NOB, dos recursos correspondentes a essa responsabilidade (FAE: Fração Assistencial Especializada);
- Reorganizar a gestão dos procedimentos de alto custo/complexidade ambulatorial, com a criação da APAC (Autorização de Procedimentos de Alto Custo);
- Incorporar as ações de Vigilância Sanitária;
- Incorporar as ações de Epidemiologia e Controle de Doenças, coordenadas pela Fundação Nacional de Saúde;
- Promover a reorganização do modelo de atenção, adotando-se como estratégia principal a ampliação de cobertura do PSF (Programa de Saúde da Família) e do PACS (Programa de Agentes Comunitários de Saúde), e criação de um incentivo financeiro de acordo com a população efetivamente coberta;
- Aprimorar o planejamento e elaborar a Programação Pactuada (entre gestores) e Integrada (entre as instâncias de governo) – PPI;
- Aprimorar a organização e operação dos Sistemas de Controle, Avaliação e Auditoria, integrando as ações dos municípios com as dos estados e MS;
- Aumentar a transferência regular e automática (fundo a fundo) dos recursos federais a estados e municípios;

OBS: Essa NOB, além do Teto Financeiro da Assistência – TFA (já existente na NOB-93), incluiu nessa modalidade os seguintes mecanismos: PAB (Piso Assistencial Básico), FAE (Fração Assistencial Especializada), incentivo ao PSF e PACS, IVR (Índice de Valorização de Resultados), PBVS (Piso Básico de Vigilância Sanitária) e o IVISA (Índice de Valorização do Impacto em Vigilância Sanitária);

- Definir as responsabilidades, prerrogativas e requisitos das condições de gestão, criadas nessa NOB, isto é, nos municípios: Gestão Plena da Atenção Básica (GPAB) e Gestão Plena do Sistema Municipal (GPM). Nos estados: Gestão Avançada do Sistema Estadual (GASE) e Gestão Plena do Sistema Estadual (GPSE).

Em termos de custeio, podemos definir os tetos financeiros da NOB-96 através da seguinte equação: $TFG = TFA + TFVS + TFECD$, isto é, o TFG (Teto Financeiro Global) é representado pela soma do TFA (Teto Financeiro de Assistência) adicionado ao TFVS (Teto Financeiro de Vigilância Sanitária) e ao TFECD (Teto Financeiro da Epidemiologia e Controle de Doenças).

O TFA inclui o PAB (Piso Assistencial Básico), que engloba o incentivo ao PSF e PACS. Além disso, está incluída no TFA a remuneração por serviços produzidos, tais como Procedimentos Ambulatoriais de Alto Custo, Autorizações de Internação Hospitalar (AIHs) e Fração Assistencial Especializada (FAE) dos municípios.

Como pode se verificar pelo exposto, a estrutura da NOB-96 é de difícil compreensão devido a um excesso de novas siglas e também de sua complexa elaboração. Isso dificulta a perfeita compreensão por parte de gestores de muitos municípios brasileiros, que sentem natural dificuldade em compreender todas as nuances da norma, o que dirá conseguir se enquadrar nos novos modelos de gestão.

Cumpramos ressaltar que a NOB-96 só começou realmente a vigorar a partir de 1998, e o cartão SUS, já previsto nessa NOB, somente

a partir do ano de 2001 começou seu processo de implantação.

Com o objetivo de aprimorar ainda mais o processo de descentralização, lançando a quase totalidade das responsabilidades aos municípios, surgiu nesse ano uma nova norma não menos complicada que a NOB-96, que passaremos a analisar a seguir.

NORMA OPERACIONAL DA ASSISTÊNCIA À SAÚDE (NOAS)

A NOAS-2001, publicada pelo Ministério da Saúde através da Portaria 095/2001 no Diário Oficial da União de 29 de janeiro de 2001, busca o aprofundamento do processo de descentralização, ampliando a ênfase na regionalização e no aumento da equidade, buscando a organização de sistemas de saúde funcionais com todos os níveis de atenção.

O conjunto de estratégias apresentadas na NOAS articula-se em torno do pressuposto de que, no atual momento da implantação do SUS, a ampliação das responsabilidades dos municípios na garantia de acesso aos serviços de atenção básica, a regionalização e a organização funcional do sistema são elementos centrais para o avanço do processo permanente de consolidação e aprimoramento do Sistema Único de Saúde.

Passaremos a apresentar alguns conceitos-chave definidos pela NOAS, principalmente no que tange aos procedimentos que deverão ser adotados pelos estados e municípios, a fim de se enquadrarem na nova lei. Será dada ênfase a esses novos conceitos pelo fato de que eles representam o maior desafio do SUS na atualidade – o enquadramento de municípios em modelos aparentemente incompatíveis com a recessão e a ignorância na qual o país se encontra mergulhado. Vejamos:

A NOAS exige, além das Agendas de Saúde e dos Quadros de Metas, a instituição do Plano Diretor de Regionalização (PDR) como instrumento de ordenamento do processo de regionalização da assistência em cada estado e no Distrito Federal, baseado nos objetivos de definição de prioridades de intervenção coerentes com as necessidades da população e garantia de acesso dos cidadãos a todos os níveis de atenção.

Cabe às Secretarias de Saúde dos estados e do Distrito Federal a elaboração do Plano Diretor, em consonância com o Plano Estadual de Saúde, devendo o mesmo ser aprovado pela Comissão Intergestores Bipartite estadual (CIB) e pelo Conselho Estadual de Saúde (CES) e encaminhado ao MS.

É importante, para o processo de elaboração do PDR, o envolvimento e a participação dos diversos setores das Secretarias Estaduais de Saúde (SES), além da participação do CONASEMS na discussão e implementação da estratégia de conformação e definição das microrregiões e módulos assistenciais.

O PDR deve ser elaborado na perspectiva de garantir o acesso aos cidadãos o mais próximo possível de sua residência, a um conjunto de ações e serviços vinculados a:

- 1) assistência pré-natal, parto e puerpério;
- 2) acompanhamento do crescimento e desenvolvimento infantil;
- 3) ações de promoção da saúde e prevenção de doenças;
- 4) tratamento das intercorrências mais comuns na infância;
- 5) atendimento de afecções agudas de maior incidência;
- 6) acompanhamento de pessoas com doenças crônicas de alta prevalência;
- 7) tratamento clínico e cirúrgico de casos de pequenas urgências ambulatoriais;
- 8) tratamento dos distúrbios mentais e psicossociais mais frequentes;
- 9) controle de doenças bucais mais comuns;
- 10) suprimento/dispensação dos medicamentos da Farmácia Básica.

Além do acima citado, o PDR deve ser elaborado objetivando também garantir o acesso de todos os cidadãos aos serviços necessários à resolução de seus problemas de saúde, em qualquer

nível de atenção, diretamente ou mediante o estabelecimento de compromissos entre gestores para o atendimento de referências intermunicipais.

Um dos passos mais importantes para a elaboração do PDR é a definição dos conceitos-chave, a ser feito de acordo com a realidade de cada estado.

Dependendo do modelo de regionalização adotado, um estado pode ser subdividido, para efeito da NOAS, em REGIÕES e/ou MICRORREGIÕES de Saúde, além dos Módulos Assistenciais. O MÓDULO ASSISTENCIAL é o espaço territorial que disponha da resolubilidade correspondente ao primeiro nível de referência, podendo ser constituído por um ou mais municípios, com área de abrangência mínima a ser estabelecida para cada Unidade Federada.

O Módulo Assistencial deve apresentar uma das seguintes características:

- a) conjunto de municípios, entre os quais há um MUNICÍPIO-SEDE, habilitado em Gestão Plena do Sistema Municipal (GPSM) com capacidade de ofertar a totalidade dos procedimentos constantes do anexo 3 da NOAS, com suficiência, para sua população e para a população de outros municípios a ele adscritos; ou
- b) um município em Gestão Plena do Sistema Municipal com capacidade para ofertar, com suficiência, a totalidade dos procedimentos constantes do anexo 3 da NOAS para a sua própria população, quando não necessitar desempenhar o papel de referência para outros municípios.

O MUNICÍPIO-PÓLO de uma região ou microrregião é aquele que, de acordo com a definição da estratégia de regionalização de cada estado, apresente papel de referência para outros municípios, em qualquer nível de atenção.

Para definição desses níveis de complexidade é fundamental que se reconheçam os recursos assistenciais já existentes, as perspectivas de implementação de serviços e as características geográficas e populacionais.

A unidade territorial mínima para QUALIFICAÇÃO na assistência à saúde é a MICRORREGIÃO que deverá dispor de complexidade assistencial acima do exigido para os Módulos Assistenciais, sendo que essa definição deverá ser feita no âmbito estadual.

A regionalização da saúde se constitui como um processo dinâmico e, para tanto, seu desenho não se limita à capacidade atualmente instalada. Ela deve apontar para uma distribuição de serviços, que permita a equidade na oferta e no acesso, além da otimização dos recursos.

Portanto, o PDR deve contemplar a possibilidade de redistribuição geográfica de recursos tecnológicos e humanos, explicitando o desenho futuro e desejado da regionalização estadual, prevendo os investimentos necessários para a conformação das regiões/ microrregiões e módulos assistenciais. O PDR servirá de base e subsidiará o processo de qualificação das microrregiões de saúde.

O Plano Diretor de Investimentos (PDI) é parte integrante do PDR e visa identificar prioridades e desenvolver estratégias de investimento de forma a promover a equalização da oferta de recursos assistenciais, em todos os níveis de complexidade.

A SES, ao elaborar o PDR, deve apresentar uma proposta que contemple a conformação dos Módulos Assistenciais e microrregiões, bem como, de acordo com as diretrizes definidas pelo estado, indicar as necessidades de investimentos para as referências estaduais.

A SES deverá avaliar a possibilidade dos municípios ofertarem as ações e serviços e as necessidades de ampliação de oferta para cumprir o previsto nos anexos 2 e 3 da NOAS/SUS.

A velocidade de qualificação das microrregiões será diretamente proporcional à capacidade de dar resposta às necessidades de investimentos.

Para tanto, a conjugação de esforços das 3 esferas governamentais será decisiva, para dar sustentação ao PDI.

A habilitação dos municípios, tanto em Gestão Plena da Atenção Básica Ampliada (GPABA) como em Gestão Plena do Sistema Municipal (GPSM), está diretamente relacionada à efetiva realização dos investimentos previstos no PDI para a conformação dos Módulos Assistenciais, de forma a possibilitar a oferta dos procedimentos do PAB Ampliado e do M1 (relação de procedimentos mínimos exigidos para o módulo assistencial).

O PDI é um indicativo a ser usado quando da análise de suficiência, tendo em vista a existência ou não de capacidade instalada, e servirá, junto com a PPI, como instrumento de validação do Plano Diretor de Regionalização.

A PPI (Programação Pactuada e Integrada) da Assistência está prevista na NOAS/SUS e regulamentada pela Portaria GM/MS número 483 de 06 de abril de 2001.

Cabe ao MS a coordenação do processo de programação da assistência à saúde em âmbito nacional.

As UF deverão encaminhar ao MS uma versão consolidada da PPI/Assistência e poderão dispor de instrumentos próprios de programação adequados às suas especificidades e de informações mais detalhadas.

Cabe às SES a coordenação da PPI/Assistência no âmbito do Estado. Essa PPI deverá nortear a alocação de recursos federais da assistência entre municípios pelo gestor estadual, resultando na definição de limites financeiros para todos os municípios do estado, independente de sua condição de habilitação.

Os limites financeiros da assistência por município devem ser definidos globalmente em cada estado, a partir da aplicação de critérios e parâmetros de programação ambulatorial e hospitalar.

Como componente fundamental do processo de planejamento do sistema, a PPI deve estar coerente com os seguintes instrumentos:

- 1) Plano Estadual de Saúde;
- 2) Plano Municipal de Saúde;
- 3) Agenda Estadual de Saúde;
- 4) Agenda Municipal de Saúde;
- 5) Quadro de Metas Estadual;
- 6) Quadro de Metas Municipal;
- 7) Plano Diretor de Regionalização.

O processo de negociação, estratégia e elaboração da PPI deve ser conduzido nos moldes do PDR, ou seja, com ampla participação da representação dos Secretários Municipais de Saúde no estado.

Os produtos da PPI/assistência a serem apresentados pelas UF à SAS/MS (Secretaria de Assistência à Saúde do Ministério da Saúde) são os seguintes:

- 1) Agenda Estadual de Saúde e Quadro de Metas Estadual;
- 2) Cópia da publicação no Diário Oficial do Estado dos limites de recursos federais previstos para o financiamento da assistência em todos os municípios, aprovados na CIB, independente do tipo de habilitação municipal e da forma vigente de repasse dos recursos;
- 3) O limite financeiro da assistência deverá explicitar, em cada município, o total de recursos federais previstos para as ações e serviços prestados em seu território e desdobrado em dois componentes:
 - i. a parcela de recursos que corresponde à assistência à saúde da própria população;
 - ii. a parcela que corresponde às referências intermunicipais, definidas após a negociação e pactuação formal entre os gestores municipais.
- 4) Síntese da programação dos recursos financeiros estaduais destinados ao SUS, aprovado no CES;
- 5) Documento aprovado na CIB contendo a periodicidade para

a revisão dos limites financeiros municipais publicados;
6) Quadro síntese dos critérios e parâmetros de distribuição de recursos adotados.

É importante que se estabeleçam as diretrizes estaduais, os critérios e os parâmetros para os diversos blocos de serviços (atenção básica, média e alta complexidade ambulatorial, e atenção hospitalar).

Quanto à habilitação de municípios, a NOAS 2001 mantém a Gestão Plena do Sistema Municipal (GPSM) já existente na NOB-96 e substitui a GPAB da NOB-96 pela Gestão Plena da Atenção Básica Ampliada (GPABA). A grande mudança, entretanto, são as definições de Módulos Assistenciais e de Regiões/Microrregiões vistas acima.

A Norma Operacional da Assistência à Saúde 01/2002 - NOAS-SUS 01/2002 resulta do contínuo movimento de pactuação entre os três níveis de gestão, visando o aprimoramento do Sistema Único de Saúde.

A partir da publicação da NOAS-SUS 01/01, em 26 de janeiro de 2001, o Ministério da Saúde, as Secretarias Estaduais de Saúde, através do CONASS, e as Secretarias Municipais de Saúde, através do CONASEMS, desencadearam diversas atividades de planejamento e de adequação de seus modelos assistenciais e de gestão aos preceitos estabelecidos, ponderando criticamente os avanços e os desafios que novas diretrizes organizativas trariam para sua realidade concreta.

Durante esse percurso, em algumas unidades da federação foram identificados entraves na operacionalização de determinados itens, decorrentes das dificuldades para estabelecer o comando único sobre os prestadores de serviços ao SUS e assegurar a totalidade da gestão municipal nas sedes dos módulos assistenciais, bem como da fragilidade para explicitação dos mecanismos necessários à efetivação da gestão estadual para as referências intermunicipais.

Em decorrência da necessidade de viabilizar o debate sobre essas questões, identificadas como causadoras de maior tensionamento na implantação da Norma, o processo de negociação foi reaberto durante o segundo semestre de 2001. Nesse sentido, a Comissão Intergestores Tripartite - CIT, em reunião realizada em 22 de novembro de 2001, firmou acordo contemplando propostas referentes ao comando único sobre os prestadores de serviços de média e alta complexidade e o fortalecimento da gestão dos estados sobre as referências intermunicipais. Nessa mesma ocasião, deliberou-se pela constituição de um Grupo de Trabalho, com representação tripartite, com a atribuição de detalhar o acordo e incorporar à NOAS os pontos acordados, mantendo a coerência do texto. Em 07 de dezembro de 2001 foi feito um relato, por representantes do Ministério da Saúde, CONASS e CONASEMS, aos membros do Conselho Nacional de Saúde, acerca da negociação realizada na CIT e das alterações que dela resultaram.

Ainda como resultado do processo de elaboração da NOAS-SUS 01/02 e com o objetivo de facilitar sua utilização, esse documento incorporou definições da regulamentação complementar relacionadas aos temas que foram objeto do acordo, que, na versão anterior, encontravam-se descritos em documentos normativos específicos.

Enfim, cabe destacar que esta NOAS-SUS 01/02, ao assegurar a manutenção das diretrizes organizativas definidas pela NOAS-SUS 01/01, procura oferecer as alternativas necessárias à superação das dificuldades e impasses oriundos da dinâmica concreta de sua implementação.

Em relação ao que mudou na NOAS-2002 em relação à NOAS-2001, poderíamos destacar os seguintes pontos:

- 1 - Agora, o município, para ser sede de módulo, não precisa estar habilitado em Plena do Sistema. Municípios em Gestão

riena da Atenção Básica Ampliada - GPAB-A - também poderão ser sede de módulo e oferecer o conjunto de procedimentos do anexo 3 (mínimo da média complexidade, ou M1);

2 - As Instruções normativas 01 e 02 agora estão incorporadas ao texto da NOAS;

3 - Repasse dos recursos do M1 será fundo a fundo quando o município estiver em Plena. Só será fundo a fundo para municípios em PAB-A quando o estado estiver habilitado. Para isso, o instrumento será o Termo entre Entes Públicos;

4 - Permanece o Termo de Compromisso para a Garantia de Acesso como o documento que garantirá o atendimento das referências, e a CIB será o espaço de discussão em caso de descumprimento do Termo;

5 - Estados e municípios deverão elaborar seu Plano de Controle, Regulação e Avaliação, podendo o mesmo estar incorporado ao Plano de Saúde. Não há prazo definido. Para este primeiro momento, é válido realizar um diagnóstico da situação do controle, regulação e avaliação, somando-se as intenções para realizar estas ações.

Esta NOAS traz, mais detalhadamente, os critérios para a habilitação dos municípios das modalidades de Gestão Plena do Sistema ou da Atenção Básica. Agora, a cobertura vacinal abaixo dos parâmetros também será critério para desabilitar municípios.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Fica a impressão de que o grande desafio imposto pela NOAS é o fato de que muitos municípios ainda não contam com pessoal treinado para compreender as imposições descritas, o que dirá conseguir implantar todas as mudanças e cumprir todas as exigências, mormente com a insuficiência de recursos humanos e financeiros. Além disso, o volume de portarias editadas – com frequência, às vezes, semanal – quase impossibilita uma adequada atualização acerca da legislação.

Acreditamos que as idéias do SUS e a regionalização imposta pela NOAS, caso pudessem efetivamente ser implementadas, poderiam colocar o Brasil ombreado com qualquer nação do primeiro mundo em termos de saúde. Resta apenas esperar que, num dado momento do futuro, o Brasil possa colocar em prática tantas leis e oferecer ao cidadão seu direito maior, assegurado pela nossa Carta Magna – a SAÚDE em todos os seus matizes. Para isso, será preciso vencer a grande dicotomia que existe entre a descentralização da atenção com a centralização de recursos financeiros ainda vigente.



SUMMARY

PUBLIC HEALTH POLICY EVOLUTION IN BRAZIL SINCE THE CONSTITUTIONAL LAW OF 1988

This article is focused on a revision of the legislation concerning the Sistema Único de Saúde (SUS) in Brazil. The main goal is to analyse the way of the health policy and the changes occurred since the creation of the SUS, till nowadays. The object of this article is a critical reading of the legislation, besides the author's personal experience in public health administration.

KEY WORDS

Public Health; Health Legislation; SUS; NOB; NOAS.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - BRASIL, 1988. Constituição (1988). Constituição [da] República Federativa do Brasil. Brasília, DF: Senado Federal.
- 2 - BRASIL, 1990. Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção e recuperação da saúde, a organização e funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Brasília, DF: Ministério da Saúde.
- 3 - BRASIL, 1990. Lei nº 8.142, de 28 de dezembro de 1990. Dispõe sobre a participação da comunidade na gestão do Sistema Único de Saúde – SUS e sobre as transferências intragovernamentais de recursos financeiros na área da saúde e dá outras providências. Brasília, DF: Ministério da Saúde.
- 4 - BRASIL, 1991. Norma Operacional Básica do Sistema Único de Saúde/ NOB-SUS 91. Portarias nºs 15 a 20, de 8 de janeiro de 1991. Brasília, DF: Ministério da Saúde.
- 5 - BRASIL, 1992. Norma Operacional Básica do Sistema Único de Saúde / NOB-SUS 92. Portaria nº 234, de 7 de fevereiro de 1992. Brasília, DF: Ministério da Saúde.
- 6 - BRASIL, 1993. Norma Operacional Básica do Sistema Único de Saúde/ NOB-SUS 93. Portaria nº 545, de 20 de maio de 1993. Brasília, DF: Ministério da Saúde.
- 7 - BRASIL, 1996. Norma Operacional Básica do Sistema Único de Saúde/ NOB-SUS 96. Portaria nº 2203, de 5 de novembro de 1996. Brasília, DF: Ministério da Saúde.
- 8 - BRASIL, 2001. Norma Operacional da Assistência à Saúde/ NOAS-SUS 2001. Portaria nº 95, de 26 de janeiro de 2001. Brasília, DF: Ministério da Saúde.
- 9 - BRASIL, 2002. Norma Operacional da Assistência à Saúde/ NOAS-SUS 2002. Portaria nº 373, de 27 de fevereiro de 2002. Brasília, DF: Ministério da Saúde.
- 10 - COHN, A; ELIAS, PE. Saúde no Brasil – Políticas e Organização de Serviços. 4ª.ed. São Paulo: Editora Cortez, 2001.

CERATODERMIA PALMO-PLANTAR PONTUADA: REVISÃO, CLASSIFICAÇÃO E SÉRIE DE CASOS

Renato Roberto Liberato ROSTEY, Angélica Gonçalves MARTINS, Ígor Brum CURSI, Maria Teresa Feital de CARVALHO,
Aloísio GAMONAL
Hospital Universitário da UFJF

RESUMO

Neste trabalho de revisão histórica, atualização, ilustração e apresentação de uma série de casos de *Ceratoderma palmo-plantar*, atendidos no Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, visamos auxiliar na definição, classificação e terapêutica de um tipo específico de *Ceratoderma* encontrado na prática diária com relativa frequência. Por não ser facilmente diagnosticada, pela dificuldade de classificação, inexperiência ou mesmo falta de conhecimento da existência dessa doença, por vezes esta *Ceratoderma* é tratada de forma equivocada.

PALAVRAS-CHAVE

Ceratose, ceratodermia, acroceratoses, dermatoses palmo-plantares.

INTRODUÇÃO

Ceratose se refere a uma hiperplasia da camada córnea, moderada ou considerável (hiperceratose). É uma alteração quantitativa da camada córnea, cujas células se multiplicam normalmente, sem núcleos (hiperceratose ortoceratósica). Verifica-se na ceratose um acúmulo coerente de células córneas normais, com simples espessamento hiperplásico da camada córnea. A lesão elementar das hiperkeratoses é a pápula córnea.¹

Portanto, no sentido clínico-morfológico, ceratose é uma modificação circunscrita ou difusa da espessura da pele, que se torna mais consistente, dura, inelástica, dando ao toque da lesão a sensação de aspereza e rugosidade.¹

As ceratoses palmo-plantares se referem a um grupo grande e heterogêneo de doenças que apresentam como manifestação principal essa hiperplasia, localizada primordialmente em região palmar e plantar.

O termo *acroceratose* é preferível a *ceratoses palmo-plantares*, pois muito dos processos patológicos descritos não se restringem a essas superfícies, podendo, em alguns grupos, ser transgressivas, ou seja, acometendo outros sítios anatômicos. No entanto, o termo *Ceratose Palmo-Plantar* (CPP) se encontra consagrado pela literatura mundial.¹

Ceratomas são lesões que se constituem de uma hiperkeratose considerável, formando tuberosidades córneas, duras, secas e verrucosas. *Ceratoma miliar* é uma hiperplasia epitelial delimitada, com evolução epidérmica que se cornifica. Como não é encistado, perde sua aderência e esfolia-se, deixando uma depressão crateriforme ou cupuliforme.¹

Classificar *Acroceratose* ou mesmo tentar definir o termo é uma tarefa difícil, pois mesmo nas literaturas conceituadas e reconhecidas encontramos uma infinidade de sinônimas e des-

crições de doenças que poderiam ser facilmente reunidas em poucos grupos. As classificações das ceratodermias palmo-plantares baseiam-se principalmente nas características morfológicas, topográficas e alterações sistêmicas associadas.² Em nosso trabalho objetivamos não somente em trazer uma classificação, já que existem diversas, mas também um pouco de informação sobre o assunto e poder enriquecer nosso conhecimento sobre este tema.

Com relação à morfologia, podem apresentar-se como difusa, focal e punctata.² A *ceratose palmo-plantar punctata* pertence ao grupo das *acroceratoses punctadas*, o qual se divide em: 1-*Ceratoderma papilomatosa palmar e plantar* de Mantoux; (Poroceratose papilomatosa palmar e plantar).

Apesar do nome, *poroceratose* não se trata de uma afecção dos poros, mas pode vir a acometê-los. Esta entidade foi descrita em 1903 por Mantoux. Trata-se de dermatose, muitas vezes hereditária, podendo aparecer em qualquer idade e persistir indefinidamente. As outras causas dessa manifestação estariam relacionadas ao quadro da sífilis adquirida e congênita, tuberculose líquen plano, doença de Darier, verrugas, arsenicismo, alergênicos químicos de contato, névica.¹

Descrição Clínica: caracteriza-se por pequenas massas córneas miliares, translúcidas e duras, deprimidas ou salientes, disseminadas ou agrupadas localizadas na epiderme. São os ceratomas miliares. O ceratoma é translúcido, do tamanho de uma cabeça de alfinete, incluído na epiderme, percebe-se na parte central da lesão uma depressão puntiforme que sempre se localiza no vértice de uma crista interpapilar. Nos elementos mais velhos no lugar da depressão ocorre uma perda de substância, tornando-a mais aprofundada, no leito da qual se percebe uma vegetação com pontos enegrecidos, que se elimina deixando uma pequena cratera, de margem discretamente elevada e de fundo róseo, formado pela camada profunda da epiderme. Os elementos de diversas idades confluem para formar placas de aspecto verrucoso, salientes, de extensão variável, as maiores atingindo dimensões de 2 a 3 cm. Porém, grande número de elementos permanecem isolados, pontuando a superfície palmar e plantar e dos dedos de maneira irregular.¹

Histopatologia: papiloma (ou simples hiperplasias) com dilatações vasculares hemorrágicas, acompanhados de proliferação atípica do epitélio malpighiano (corpo mucoso) e hiperkeratose circunscrita, podendo ocorrer *paraceratose discreta*.⁽¹⁾

Evolução: é uma afecção evolutiva, podendo seguir lenta ou rapidamente e, em certos casos, curável. Podemos encontrar diversas lesões em fases distintas: formação de pérolas córneas; aparecimento de pontos enegrecidos centrais na parte mais profunda das pérolas córneas; perda de substância epidérmica e aparecimento de vegetação papilomatosa no fundo; queda da

vegetação, Conglomeração dos elementos primitivos, formando placas.¹

Complicações: como qualquer patologia situada nos pés, as principais complicações de ordem clínica são: o prejuízo da locomoção e até possíveis alterações ósseas, sem falar os transtornos de ordem psicossociais.

Prognóstico: depende da exuberância do quadro clínico, do tempo, da terapêutica instituída e das causas da afecção, sendo pior quando proveniente de uma genodermatose.

Terapêutica: ceratolíticos tópicos e/ou retinóides orais.

Conclusão: é uma manifestação que faz parte de um quadro sintomatológico, hoje nomeado e definido segundo a etiologia da doença de base.

Mantoux, quando descreveu esta doença, já suspeitava que se tratava de um quadro sintomatológico. Trata-se de uma descrição histórica que hoje não encontramos mais em nenhum tratado moderno. Foi feita antes da possibilidade da definição das reais etiologias hoje sabidas (ex: Verrugas plantares).

CERATOSE PALMO-PLANTAR PUNCTATA

(Ceratoze palmo-plantar papulosa, Doença de Busche-Fisher-Brauer, Doença de Davies-Colley).

Davies e Colley descreveram, em 1879, um quadro de "clavus disseminados palmo-plantares". Buschke e Fisher, em 1910, descreveram: "ceratoses múltiplas de aparecimento simétrico, discretas e de pequenos focos, nas superfícies palmo-plantares, representando uma variedade, por seu aparecimento isolado, de ceratodermia hereditária igualmente simétrica e de pequenos focos".¹

Brauer, em 1912, descreveu: "Ceratodermia idiopática palmar e plantar, em pequenos focos múltiplos, caracterizando-se principalmente pela modalidade de herança e por incrustações córneas, tampões córneos e orela hiperkeratótica".¹

Siemens, em 1928, unificou as descrições de Buschke e Fisher e de Brauer sob a denominação de Ceratoze palmo-plantar papulosa.¹

Atualmente, esses tipos clínicos se identificam como um conjunto de ceratoses palmo-plantares pontuadas hereditárias em pequenos e múltiplos focos.

É uma doença genética, com transmissão autossômica dominante com penetrância variável, pode aparecer em qualquer fase da vida, mas preferencialmente entre os 10 e 30 anos de vida, acomete todas as raças, com distribuição universal e relativamente freqüente. Também podem ocorrer casos não hereditários que provavelmente representam uma mutação gênica, sendo que, na maioria das vezes, podem representar falhas de anamnese. Os fatores externos não provocam o quadro, mas podem modificá-lo.^{3,4,5}

Descrição: múltiplas ceratoses pontuadas não transgressivas, ou seja, restritas às superfícies palmo-plantares. São circunscritas, preservando sempre, mesmo que pequena, uma faixa de pele não acometida entre uma lesão e outra, por mais que elas tendam a se confluir. Podem ser de tamanhos variados, mas sempre pequenas. Normalmente dolorosas, principalmente por estarem submetidas à pressão, e eventualmente podem acometer as unhas, sendo uma manifestação inconsistente do fenótipo. Apresentam várias outras descrições que se confundem: pontas filiformes, pápulas do tamanho de cabeça de alfinete, pápulas redondas e densas, "clavus-like", massas verrucosas densas, lesões planas cupuliformes, lesões focais translúcidas, lesões semelhante à verrugas, cornos cutâneos múltiplos.^{1,8}

Histopatologia: hiperkeratose, com hipergranulose e acantose, com ausência de infiltrado inflamatório, não se evidencia nenhuma alteração nas fibras colágenas ou ductos sudoríparos. Essencialmente a histopatologia serve para afastar outros possíveis di-

agnósticos, já que este se mantém predominantemente clínico.^{3,6}

Evolução: as lesões possuem um crescimento bastante lento. Inicialmente, são pequenas cornificações puntiformes na epiderme que se hipertrofiam, tornando-se superficiais e deprimidas. Com o tempo, se não tratadas, tendem a ser tornar grandes pápulas hiperkeratóticas, em alguns casos verdadeiros cornos cutâneos.^{1,5}

Complicações: as principais complicações de ordem clínica são: o prejuízo da locomoção, possíveis alterações ósseas, transtornos de ordem psicossociais. Também foram descritas associações com infecções fúngicas e bacterianas, além de carcinoma.

Terapêutica: ceratolíticos tópicos, retinóides orais, desbastamento mecânico das lesões maiores.^{3,4,5} De valor histórico tem-se a terapêutica com radioterapia e doses elevadas de vitamina A.¹

Conclusão: trata-se de uma doença incurável, porém tratável, que, se manejada adequadamente, leva a uma importante melhora na qualidade de vida do paciente. Se não tratada, pode levar a incapacitação e conseqüente perda da capacidade laborativa.

ACROKERATOSE PAPULOSA INVERSA

(Acroceratoelastoidose liquenóide, Acroceratoelastoidose de Osvaldo Costa, Doença de O. Costa).

O dermatologista mineiro Osvaldo Costa, em 15 de setembro de 1952, apresentou, em uma sessão, um paciente que apresentava pequenas pápulas hiperkeratóticas, localizadas nas superfícies extensoras das mãos e pés, incluindo-se quirodáctilos e pododáctilos.

Possui transmissão autossômica dominante, é mais encontrada em negros, desenvolve-se por volta dos 20 anos de idade e é transgressiva.^{1,3,5,7}

Descrição: a dermatose localiza-se nas faces anteriores dos punhos, nas bordas laterais e mediais das mãos, pés e dedos; nas superfícies dorsais das mãos, pés e dedos e das membranas interdigitais; nas pernas, nas faces anteriores tibiais; nos maléolos; ao nível do trajeto do tendão de Aquiles. As superfícies palmo-plantares podem ser discretamente atingidas. A lesão fundamental é uma pápula córnea translúcida oval ou poligonal. É acompanhada de hiperhidrose palmo-plantar. Não está associada com alterações ungueais.¹

Histopatologia: hiperortoceratose, hipergranulose com acantose, fragmentação das fibras elásticas dérmicas, a elastorrexe é característica desta acrokeratose. Os folículos estão preservados.^{3,6}

Evolução: o processo mórbido perdura durante toda a vida, no entanto experimenta uma discreta regressão com o passar do tempo.¹

Complicações: pela localização preferencial das lesões não serem as regiões palmo-plantares (inversa), não foram observadas complicações ou incapacidade dos pacientes.

Terapêutica: ceratolíticos tópicos e retinóides orais podem ser tentados, sem grandes sucessos.^{1,3}

Conclusão: trata-se de uma entidade única, e mais facilmente identificável devido à sua característica de localização e alteração histológica própria.^{1,5}

CERATODERMIA PALMO-PLANTAR ESPINHOSA

(Poroceratose pontuada palmo-plantar).

É uma ceratodermia hereditária de transmissão autossômica dominante, que pode-se desenvolver a partir dos 12 até a idade de 70 anos.^{3,5}

Descrição: são diminutas lesões filiformes ceratóticas com tamanhos entre 0,5 a 2mm, firmemente aderidas, situadas unicamente nas superfícies palmo-plantares. Pode estar associada com hiperplasia sebácea facial.^{3,5}

Histopatologia: a espinha ceratótica corresponde a uma coluna de hiperqueratose paraceratótica, lembrando a lamela cornóide das poroceratoses.^{3,5}

Evolução, complicações e terapêutica: não foi encontrada nenhuma referência na bibliografia pesquisada.

Conclusão: trata-se de uma entidade pouco descrita e estudada, a qual nos falta inclusive casuística para emitirmos algum tipo de opinião.

OBJETIVO

Apresentar uma série de 10 casos de ceratoses palmo-plantares punctadas atendidos no Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, durante os anos de 2002 e 2003, tendo como meta mostrar as várias formas de apresentação dessa entidade, desde formas brandas, até formas verdadeiramente incapacitantes.

CASOS

Casos 1, 2 e 3: S.M.S., 40 anos, dona de casa, apresentava o quadro de múltiplas lesões hiperqueratósicas punctadas na região plantar (fig. 1) desde os 12 anos de idade. Evoluindo com distrofia importante das unhas e alterações ósseas (fig. 2, 3), as lesões se tornaram extremamente dolorosas, o que a impedia de cortar as unhas e de se locomover, o que fazia somente se arrastando de joelhos, afastando-a de suas atividades laborativas e do convívio social.

Histopatologia: hiperqueratose compacta com raros focos de paraceratose, hipergranulose e acantose psoriasiforme. Na derme, observa-se escasso infiltrado linfocitário circundando capilares ectasiados (fig. 4). S.P.S., 37 anos, irmão dessa paciente, apresentava um quadro brando (fig. 5) com poucas lesões. J.G.S., 45 anos, outro irmão da paciente, também apresentava um quadro diminuto (fig. 6) em número de lesões e sintomatologia. Heredograma:*

S.M.S. S.P.S. J.G.S.

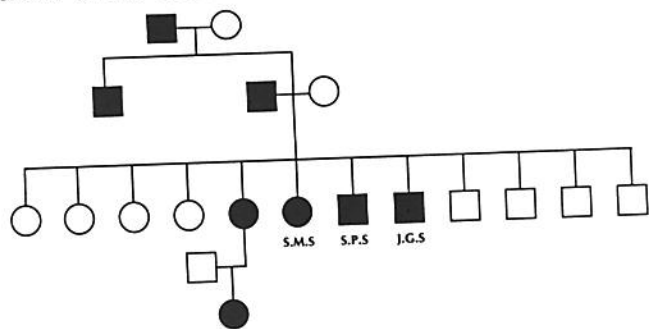


Figura 1



Figura 2



Figura 3



Figura 4

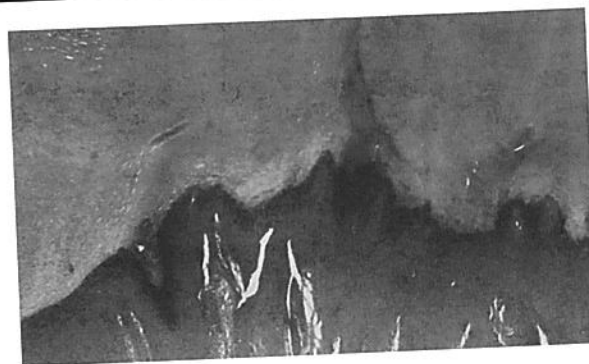


Figura 5

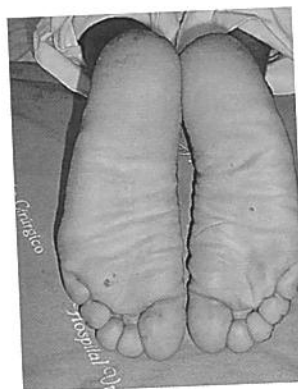


Figura 6



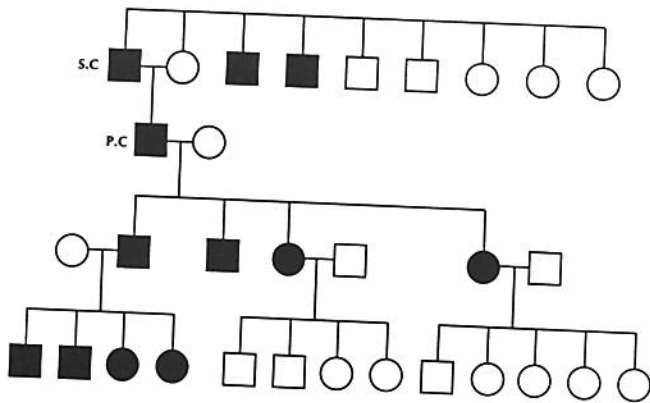
creme de uréia a 20% + ácido salicílico a 10% em fórmula magistral a ser usado sobre toda a superfície plantar, creme de ácido salicílico a 27% + ácido láctico a 5% em preparado comercial a ser usado sobre as lesões e pasta russa sobre as unhas. Após ligadura tubária da mesma, foi introduzido acitretina na dose de 25mg dia, que não foi suportada pela paciente devido aos efeitos colaterais, ressecamento de mucosa e cutâneo. Foi então estabelecida uma dose de 25mg em dias alternados com a qual se conseguiu importante melhora das lesões (fig. 7), fazendo com que a paciente voltasse às suas atividades normais. Ainda se encontra em tratamento, após 1 ano e 6 meses, com as mesmas medicações e realizando fisioterapia para tentar melhorar a funcionalidade dos pés.

Para J.G.S. e S.P.S., por apresentarem um quadro mais brando optou-se por fazer apenas terapia tópica com o creme de uréia a 20% + ácido salicílico a 10% sobre a superfície plantar e ácido salicílico a 27% + ácido láctico a 5% sobre as lesões.

Figura 7



Casos 4 e 5: S.C., 80 anos, trabalhador rural, apresentando múltiplas lesões ceratóticas punctadas situadas em superfícies palmo-plantares desde a juventude, que evoluíram com aumento do tamanho e número de lesões, apresenta intensa cornificação de algumas delas (fig. 8 a 11). O paciente foi tratado com ceratolíticos tópicos por apresentar outras comorbidades e perda da lucidez. Foi decidido, com a concordância do filho, não efetuar tratamento sistêmico. P.C. (fig. 12 a 14), filho do referido paciente, que apresenta quadro similar, encontra-se em tratamento com acitretina em outro serviço. Referem possuir outros casos na família segundo este heredograma:



S.C P.C

Figura 8



Figura 9



Figura 10



Figura 11



Figura 12

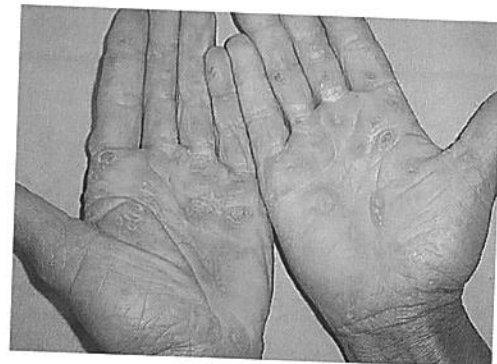


Figura 13

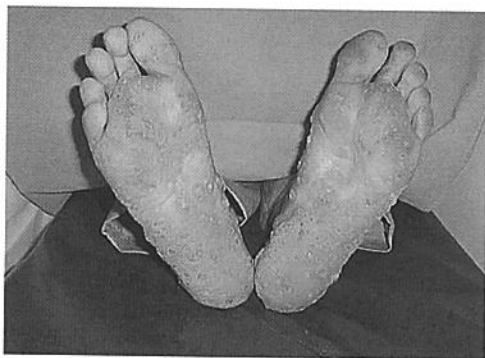


Figura 14



Caso 6: L.M.O., 49 anos, feminino, negra, apresentando algumas poucas lesões punctadas hiperkeratósicas em regiões palmo-plantares (figs. 15 a 17), já tendo sido submetida a excisão e enxertia de tecido por diagnóstico prévio de verruga plantar em serviço de cirurgia plástica (fig. 18). As lesões eram dolorosas e, apesar de diminutas, atrapalhavam muito a deambulação da paciente. Não apresentava história familiar de outros casos.

Histopatologia: hiperqueratose compacta com raros focos de parakeratose, hipergranulose e acantose psoriasiforme. Na derme, observa-se escasso infiltrado linfocitário circundando capilares ectasiados (fig. 19). Foi introduzida a terapêutica com creme de uréia a 20% + ácido salicílico a 10% sobre toda a superfície plantar, ácido salicílico a 27% + ácido láctico a 5% sobre as lesões e acitretina por via oral. A paciente ainda se encontra em tratamento com importante melhora do quadro clínico, referindo queixa apenas na área da enxertia.

Figura 15



Figura 16



Figura 17



Figura 18

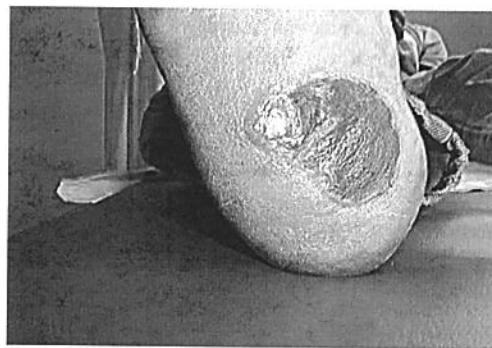


Figura 19

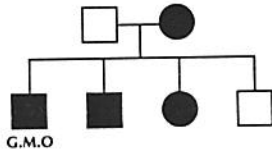


Caso 7: G.M.O., 51 anos, masculino, branco, apresentando quadro de múltiplas lesões punctadas situadas em superfície plantar, porém havia perda de material córneo pelo hábito do paciente cortar as lesões com lâmina freqüentemente (figs. 20 e 21). Feito tratamento tópico, tendo o paciente optado por não realizar tratamento sistêmico. Heredograma:

Figura 20



Figura 21



G.M.O.

Caso 8: M.L.S., 37 anos, feminino, branca, apresentando múltiplas lesões hiperkeratóticas punctadas, com perda de substância córnea de suas superfícies, formando lesões cupuliformes (figs. 22 a 24).

Histopatológico: hiperqueratose compacta com raros focos de paraceratose, hipergranulose e acantose psoriasiforme. Na derme observa-se escasso infiltrado linfocitário circundando capilares ectasiados. (fig. 25).

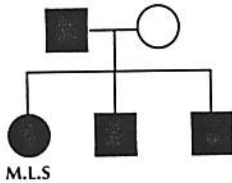


Figura 22



Figura 23



Figura 24



Figura 25

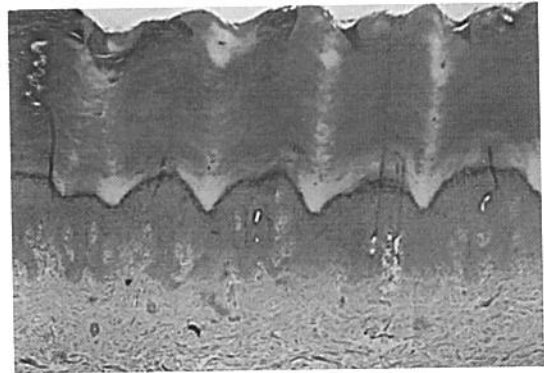
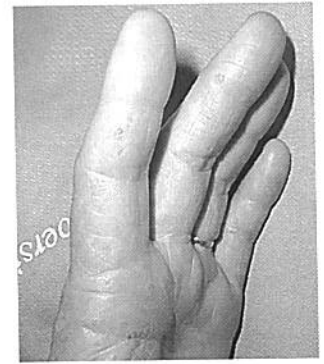


Figura 26



Figura 27

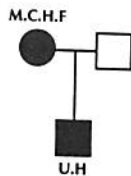




M.L.S.

Casos 9 e 10: U.H., masculino, branco, 20 anos, procurou auxílio dermatológico devido a um calo mole interdigital. Ao exame, apresentava múltiplas lesões hiperqueratósicas punctadas com depressão central por toda superfície plantar referia que a sua mãe possuía o mesmo quadro. M.C.H.F., 46 anos, refere aparecimento das lesões por volta dos 20 anos, não tendo procurado auxílio médico para sua doença anteriormente. Não apresentam outras pessoas com a mesma doença na família.

Histopatologia: hiperqueratose compacta com raros focos de paraceratose, hipergranulose e acantose psoriasiforme. Na derme observa-se escasso infiltrado linfocitário circundando capilares ectasiados (fig. 30).



M.C.H.F U.H.

- * Heredograma: Indivíduo do sexo masculino que apresenta ceratodermia;
- Indivíduo do sexo feminino que apresenta ceratodermia.

DISCUSSÃO

A ceratodermia palmo-plantar punctada é uma genodermatose com herança autossômica dominante de penetrância variável, descrita primariamente por Davies e Colley, em 1879. No Brasil, o estudo mais completo sobre o tema foi publicado por Osvaldo Costa, em 1962, em sua tese para obtenção do título de Catedrático em Clínica Dermatológica e Sifiligráfica pela Universidade Federal de Minas Gerais. Desde então, nas publicações científicas brasileiras, não observamos mais que descrições sumárias sobre a doença por ser um tema tão abrangente quanto pouco estudado.

O diagnóstico é essencialmente clínico, visto que a sua apresentação, na maioria das vezes, é de forma exuberante, não trazendo maiores dificuldades para firmiação do diagnóstico quando o quadro é acompanhado de uma história familiar. Mas, em certos casos, nos quais não conseguimos obter dados relevantes na anamnese, temos que excluir outras possibilidades, sendo, nesse, caso, a biópsia incisional de extrema utilidade e eficácia.

Quando não tratada adequadamente, a doença pode evoluir de maneira indolente ou mesmo de forma a causar incapacitação do paciente. O uso dos retinóicos orais veio dar uma nova perspectiva aos tratamentos e, mesmo não promovendo a cura, trouxe uma melhora significativa na qualidade de vida e redução da incapacidade física dos pacientes.

Os casos clínicos apresentados mostraram uma remissão satisfatória dos sintomas, incentivando a manutenção e persistência nos tratamentos propostos.



SUMMARY

KERATODERMA PALMO-PLANTARIS: REVIEW, CLASSIFICATION AND REPORT OF A CASE SERIES

This work is a historical revision, updating, illustration, and presentation of cases that attended the Dermatology Service of University Hospital of Federal University of Juiz de Fora - Brazil. We aim to help in the definition, classification and therapeutic planning of a specific type of keratoderma seen in daily practice.

KEY WORDS

Keratosis, keratoderma, acrokeratosis, palmo-plantaris dermatoses.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Costa OG. Acroceratoses. Tese de docência, Belo Horizonte, M.G - Brasil 1962.
- 2 - Machado AB, Tranowsky RL, Amorim RM, Filho JJS, Rigatti M. Hiperqueratose palmo-plantar epidermolítica (Vöner) – Relato de caso e revisão da literatura. An bras Dermatol, Rio de Janeiro, 77 (5): 593-603, set./out. 2002.
- 3 - Stevens HP, Kelsell DP, Leigh IM. The Inherited Keratodermas of Palms and Soles, in Freedberg IM, Eisen A.Z, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. Fitzpatrick's – Dermatology in General Medicine.- 6th ed. New York. McGraw-Hill,2003: 505-514.
- 4 - S/A Disorders of Keratinization, in Champion RH, Burton JL, Ebling FJG. Rook/Wilkinson/Ebling. Textbook of Dermatology.- 5th ed. London. Blackweel Scientific Publications, 1992: 1374-1384.
- 5 - Hohl D et Görög JP. Kératodermies palmoplantaires. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Dermatologie, 98-205-A-10,1999 – Podologie, 1999, 17p.
- 6 - S/A Palmar and Plantar Keratoderma, in Ackerman AB, Kerl H, Sánchez J, Guo, Ying, Hofer A, Kelly P, et al. A Clinical Atlas of 101 Common Skin Diseases- New York City: Ardor Ccibendi, 2000: 436-439.
- 7 - S/A Alterações Hereditárias da Queratinização, em Sampaio SAP, Rivitti EA. Dermatologia.- 2ª Edição - São Paulo: Artes Médicas, 2001: 777-781.
- 8 - S/A Genodermatoses e Disembrioplasias Cutâneas, em Azulay RD, Azulay DR. Dermatologia.- 2ª Edição Revisada e Atualizada- Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999: 383 e 384.

MANIFESTAÇÕES ESQUELÉTICAS DA ANEMIA FALCIFORME

Ângelo ATALLA, Marcos Alfredo PIMENTEL, Valeria Motta RIBEIRO, Abrahão Elias Hallack NETO, Ricardo Vilella BASTOS, Rafael Rocha GOMES, Maria Alice da Silva PAES, Ana Andrade CAPP

Hospital Universitário da UFJF

RESUMO

A anemia falciforme (A.F.) é uma anemia hemolítica caracterizada pela presença anormal da hemoglobina S. Esta revisão tem como objetivo discutir os achados radiográficos do esqueleto em pacientes com A.F. Descreveremos as duas principais causas de alteração óssea na A.F., a hiperplasia medular e o infarto ósseo, demonstrando a importância do uso da radiologia convencional no diagnóstico destas alterações.

PALAVRAS-CHAVE

Anemia Falciforme, diagnóstico diferencial, RX simples.

INTRODUÇÃO

A anemia falciforme (AF) é uma anemia hemolítica caracterizada por hemácias em foice, com alta prevalência em indivíduos da raça negra nos países do Mediterrâneo, Turquia, Arábia e Índia. Pode ser encontrada em descendentes de espanhóis no Caribe e nas Américas Central e do Sul.

Uma mutação no gene da cadeia b da hemoglobina determina a produção de uma cadeia defeituosa, a cadeia b^S. A hemoglobina formada a partir dessas cadeias mutantes é chamada de Hemoglobina S (HbS), que, quando em homozigose, resulta no aparecimento de tal patologia.

A HbS possui uma tendência a se polimerizar quando está dessaturada, distorcendo a hemácia que adquire, portanto, o formato de foice. Essas hemácias falcêmicas tornam-se mais densas, perdem a deformabilidade necessária à passagem pela microcirculação e ganham maior adesão ao endotélio vascular. Como resultado, teremos uma destruição precoce das hemácias no sistema retículo-endotelial e oclusão aguda ou crônica de microvasculatura.

A crise vaso-oclusiva aguda e dolorosa é a manifestação clínica mais comum e precoce da anemia falciforme. A primeira crise ocorre por volta dos 4 a 9 anos de idade. A dor é usualmente descrita como dor óssea, embora possa envolver qualquer órgão. É causada por oclusão microvascular com consequente isquemia tecidual. Em crianças, as crises vaso-oclusivas se manifestam mais comumente como dactilite, um edema doloroso das mãos e pés. Outras manifestações clínicas incluem osteomielite, osteonecrose, infarto esplênico, síndrome torácica aguda, isquemia cerebral, necrose papilar e insuficiência renal.^{1,2}

Existem duas principais causas de alterações esqueléticas nas anemias falciformes:

- 1 - anemia crônica, que leva à hiperplasia secundária da medula óssea;
- 2 - a hemácia falcêmica causa obstrução do fluxo de sangue em pequenos vasos sanguíneos, levando à isquemia e ao infarto. Alguns achados radiológicos desse processo e seus reparos

são específicos da anemia falciforme.³

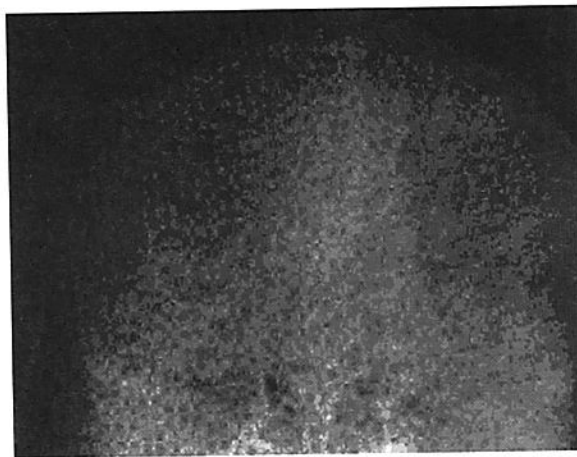
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

HIPERPLASIA MEDULAR

O sistema esquelético de pacientes com anemia falciforme é marcado pela preservação e freqüente expansão da medula óssea ao longo da vida. A expansão do espaço medular devido ao aumento da demanda hematopoiética pode ser especialmente evidenciada no crânio, onde a aparência "em cabeleira" se dá por espessamento da díploe² (Fig. 1).

Figura 1

Expansão medular no crânio de um menino de 12 anos com Anemia Falciforme. A incidência de Water colimada mostra o aspecto estriado do crânio "em cabeleira", causado pelo espessamento do espaço díplóico e trabeculado proeminente



Reynolds⁴ observou que a hiperplasia compensatória da medula não é uma característica radiográfica proeminente da doença, exceto quando afeta o crânio, e, mesmo nesse local, as alterações são freqüentemente sutis ou ausentes, sendo raro, portanto, o achado no crânio do aspecto "em cabeleira". Nesse local é mais freqüentemente observado um espessamento da díploe, com afilamento da tábua externa da calota craniana nas regiões frontal e parietal em até 50% dos portadores.^{4,5}

A proliferação das células da medula óssea, predominantemente da linha eritrocítica, na coluna, pelve e costelas, resulta em espessamento dos canais haversianos e espaços intertrabeculares, com eliminação de finas trabéculas e afilamento dos ossos cortical e trabecular.^{3,4,5} Em alguns pacientes, os efeitos são manifestados

no esqueleto axial, por moderada osteoporose e um padrão reticular grosseiro, produzido pelo trabeculado remanescente, que aparece proeminente.⁴ Esses ossos osteopênicos fraturam mais facilmente que os ossos normais.³

Boher³relata a hiperplasia da medula óssea causando expansão e remodelagem de alguns ossos longos das extremidades, mais comumente vista nas mãos, especialmente nos metacarpos e, classicamente, no primeiro metacarpo. Isso tem sido referido como "metacarpo em quadrado". O alargamento ósseo tem sido descrito no fêmur distal, onde pode produzir a deformidade em "frasco de Erlenmeyer", sendo tal achado incomum na anemia falciforme³. A medula hiper celular e congesta, presente nos ossos desses pacientes, predispõe a complicações esqueléticas, como o infarto ósseo e a osteomielite.

INFARTO ÓSSEO

É sabido que o infarto da medula óssea é a causa básica da maioria das crises dolorosas da AF. A isquemia rapidamente causa dor, mesmo antes do infarto ser manifestado. Por isso, radiografias obtidas precocemente, durante as crises dolorosas, freqüentemente aparecem normais. Esses pacientes estão também propícios aos infartos silenciosos, e a descoberta de osteonecrose pode ser um achado incidental. Nos ossos longos, há dois diferentes padrões de infarto. O mais comum consiste em zonas de densidade aumentada, distribuídas dentro da cavidade medular. Fêmur, tibia e úmero são ossos com maior evidência de envolvimento, e as alterações são usualmente bilaterais. Esse é um dos estigmas radiológicos mais comuns na AF.⁴ O outro padrão, menos comumente encontrado, consiste em uma camada de osso denso, próxima à periferia do canal medular, mas separado da face cortical interna por uma fina linha radiolucente, com aspecto de "osso dentro de osso".^{3,4,6}

Nos corpos vertebrais, os achados patognomônicos foram descritos primeiramente por Reynolds e são definidos em duas categorias: a "vértebra em espinha de peixe" e a "vértebra em H". A "vértebra em espinha de peixe" é uma deformidade bicôncava secundária à hiperplasia da medula óssea, com resultante osteoporose.⁷ A chamada "vértebra em H" é caracterizada por uma depressão quadrada e abrupta que está confinada aos três quintos centrais de platô vertebral, permitindo que a periferia mantenha sua superfície normal.⁴ Lonergan e cols.² atribuíram esse formato distinto do corpo vertebral como sendo resultado da oclusão da microvasculatura dos platôs, com subsequente supercrescimento das porções adjacentes ao centro vertebral, ou seja, a lesão se dá devido ao infarto e co-

lapso centrais.⁷ Radiografias laterais da coluna mostram melhor esses achados na coluna torácica média e inferior⁵ (Fig. 2).

Uma nova observação na AF foi feita por Morlow e cols.⁷ sobre a "vértebra em torre". Eles postularam que esse fenômeno pode ser resultado de uma expansão hematopoiética da cavidade medular, similar às "vértebras em H" e em "espinha de peixe", mas que não resulta em colapso. Facilitada pelo achatamento de uma vértebra adjacente, a "vértebra em torre" sofre expansão medular, o que resulta em aumento da sua altura.⁷

A necrose asséptica, osteonecrose ou infarto epifisário difere do infarto ósseo somente pela sua localização anatômica: superfícies articulares e cabeças de ossos longos⁸. Assim, o infarto epifisário na AF tem predileção pelo fêmur e úmero proximais, embora qualquer osso possa ser envolvido. A AF é a causa mais comum de osteonecrose do quadril em crianças. Aproximadamente metade dos pacientes com AF irão desenvolver osteonecrose epifisária por volta dos trinta e cinco anos de idade.²

As manifestações radiológicas do infarto epifisário na AF são similares àquelas por outras causas^{3,5} (Fig. 3).

Figura 3

Anemia Falciforme: área radiotransparente na cabeça femoral direita, que representa um infarto agudo. Também há uma densidade óssea aumentada junto a esta área, que representa um infarto antigo. Colapso da cabeça femoral e alterações do acetábulo direito. Trauma trabecular acentuado nos demais ossos.



Figura 2

Anemia Falciforme: depressão dos centros vertebrais e múltiplas protusões dos núcleos pulposos - Trabeculações escassas e densidade aumentada das trabeculações verticais remanescentes



Precocemente, pode existir uma linha lucente e curvilínea abaixo da cortical subarticular, denominada "sinal do crescente". Achados mais tardios incluem uma cúpula densa e homogênea da epífise com aparência em "cobertura de neve", além de achatamentos e depressões ou degraus da cortical subarticular. Áreas lucentes e escleróticas irregulares podem se desenvolver nas epífises.¹ Eventualmente, ao longo dos anos, há o desenvolvimento de osteoartrite, com isso, aparece o pinçamento do espaço articular, esclerose da superfície articular e osteofitose, podendo levar à instabilidade articular.^{2,3} O envolvimento do ombro (Fig. 4 e 5) é menos comum que o do quadril, mas mostra achados radiológicos similares. O joelho e demais articulações são raramente envolvidos.³

O infarto ósseo que acomete mãos e pés denomina-se dactilite ou síndrome mão-pé. Esta é caracterizada por episódios de dor e edema nos pés e mãos acompanhados por febre.² Geralmente é a manifestação mais precoce da AF.^{2,3,5,8} Encontra-se tipicamente entre seis e dezoito meses de idade,^{3,4,5,8} época em que a atividade hematopoiética ocorre nos ossos das mãos e pés.^{4,5} É mais comum nas mãos^{3,4} e, usualmente, afeta um ou mais metacarpos, bilateral e simetricamente.⁴ Na avaliação histopatológica há um extenso infarto da medula óssea, trabeculado da camada medular e cortical interna, assim como neoformação óssea e elevação subperiosteal.²

Infarto ósseo na porção subcondral da cabeça umeral.



Figura 5

Anemia Falciforme: infarto da porção subcondral da cabeça umeral, com deformidade e irregularidade da superfície articular. Na diáfise do úmero, irregularidade da porção endóstica da cortical, resíduo de um infarto antigo.



Uma medula óssea necrótica mostra-se fértil para o desenvolvimento de infecções secundárias e, além disso, pacientes com AF exibem deficiência imunológica que os fazem mais susceptíveis a certas infecções do que a população em geral. Por essas razões, existe uma alta incidência de osteomielite secundária em locais de infartos ósseos agudos.³

Figura 6

Anemia Falciforme: aumento dos espaços medulares e infartos ósseos dos metacarpos, com notória reação periosteal no 4º metacarpiano.



O diagnóstico diferencial com infarto ósseo pode ser de difícil discriminação. A osteomielite em pacientes falcêmicos pode apresentar características peculiares, como múltiplos focos de infecção,^{4,9} distribuição bilateral e simétrica. Em alguns pacientes, pode ser vista uma fenda radioluciente que é, na verdade, uma fissura cortical longitudinal nos ossos longos. Assim, a radiografia simples, como único método de diagnóstico, não permite uma diferenciação com acurácia entre osteomielite e infarto.^{2,3,4,10,11}

CONCLUSÃO

Apesar do grande avanço tecnológico no diagnóstico por imagem, a radiologia convencional tem um papel de relevante importância como método complementar na avaliação das alterações esqueléticas da anemia falciforme. Portanto, é necessário que o médico tenha o conhecimento específico das alterações radiográficas comumente encontradas nessa doença, para que possa, assim, inclui-las no diagnóstico diferencial das enfermidades que comprometem o esqueleto destes pacientes.



A radiografia na dactilite inicialmente aparece normal² ou revela apenas edema de partes moles.⁵ Dentro de dez dias do início dos sintomas, evidencia-se uma periostite com neoformação periosteal,^{2,4,5} reação essa que pode durar seis a oito semanas⁴ (Fig. 6). Há também afilamento cortical, padrão irregular dos espaços medulares e lesão em "roído de traça" dos ossos envolvidos.²

OSTEOMIELITE

Osteomielite é uma complicação incomum^{2,4} e séria da AF.² Acontece nesses pacientes mais comumente na região diafisária dos ossos: fêmur, tibia e úmero.^{2,9} O microorganismo mais encontrado nessa infecção é a *Salmonella*, seguido pelo *Stafilococcus aureus*² e por bacilos entéricos gram-negativos.

SUMMARY

SKELETAL MANIFESTATIONS IN THE SICKLE CELL ANEMIA

Sickle cell anemia (SCA) is hemolytic anemia characterized by the abnormal presence of S hemoglobin. This study reviews the radiological features of SCA. The two main causes of bone involvement, marrow hyperplasia and bone infarction, are described. Conventional radiology is important to diagnose these alterations.

KEY WORDS

Sickle cell anemia, differential diagnosis, X-ray.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Gaston MH. Sickle Cell Disease: An overview. Seminars in Roentgenology 1987; 22:150-159.
- 2 - Lonergan GF, Cline DB, Abbondanzo SL. Sickle cell anemia. Radiographics 2001; 21:971-994.
- 3 - Bohrer SP. Bone changes in the extremities in sickle cell anemia. Seminars in Roentgenology 1987; 22:176-185.
- 4 - Reynolds J. Radiologic manifestations of sickle cell hemoglobinopathy. JAMA 1977; 238:247-250.
- 5 - States LJ. Imaging of metabolic bone disease and marrow disorders in children. Radiologic Clinics of North America 2001; 39:749-772.
- 6 - Weinberg S. Severe sclerosis of the long bones in sickle cell anemia. Radiology 1982; 145:41-43
- 7 - Marlow TJ, Brunson CY, Jackson S, Schabel SJ. "Tower Vertebra": a new observation in sickle cell disease. Skeletal Radiol 1998; 27:195-198.
- 8 - Smith JA. Bone disorders in sickle cell disease. Hematology/Oncology Clinics of North America 1996; 10:1345-1357.
- 9 - Stark JE, Glasier CM, Blasler RD, Arouson J, Seibert JJ. Osteomyelitis in children with sickle cell disease: Early diagnosis with contrast - enhanced C. T. Radiology 1991; 179:731-733.
- 10 - Crowley JJ, Sarnaik S. Imaging of sickle cell disease. Pediatr. Radiol 1999; 29:646-661.
- 11 - Wong AL, Sakamoto KM, Johnson EE. Differentiating osteomyelitis from bone infarction in sickle cell disease. Pediatric Emergency Care 2001; 17:60-63.

LEIOMIOSSARCOMA PRIMÁRIO DE VAGINA

Leonardo José VIEIRA, Rosyane Rena de FREITAS, Alexandre Ferreira OLIVEIRA, Raimunda Violante Campos de ASSIS, Elaine Aline CUGOLA, Sandra Márcia Carvalho Ribeiro COSTA

Hospital ASCOMCER (Hospital Maria José Baeta Reis)

RESUMO

Neoplasias malignas primárias da vagina são incomuns e representam cerca de 1% de todos os tumores malignos ginecológicos. A maioria dessas neoplasias são carcinomas, sendo que os sarcomas compreendem menos que 2% de todos os tumores malignos vaginais. Neste presente artigo, apresentamos e discutimos um caso de leiomiossarcoma primário de vagina em uma paciente de 40 anos.

PALAVRAS-CHAVE

leiomiossarcoma, neoplasia vaginal, sarcoma vaginal, leiomiossarcoma vaginal.

INTRODUÇÃO

A neoplasia maligna primária da vagina é infreqüente, representando aproximadamente 1% de todos os cânceres ginecológicos. Os sarcomas compreendem menos que 2% de todas as neoplasias vaginais malignas, sendo o leiomiossarcoma, apesar de incomum, o mais freqüente tipo de sarcoma vaginal em mulheres adultas, ocorrendo em uma média de idade entre 40 e 60 anos.^{1,2,3,4,5,6,7,8} A vagina apresenta uma rica rede linfática e vascular, o que contribui para a disseminação precoce dessa neoplasia, tornando o prognóstico muito reservado na maioria dos casos. O tratamento preferencial desses sarcomas tem sido a extirpação cirúrgica do tumor no estágio precoce. O tratamento com radioterapia e quimioterapia apresenta resultados menos favoráveis quando empregado isoladamente.^{6,7,8} Este estudo contribui com mais um relato de caso à escassa literatura dos sarcomas (leiomiossarcomas) vaginais.

RELATO DO CASO

S.P.S., sexo feminino, 40 anos, Gesta 4, Para 4, Aborto 0, procurou atendimento ginecológico no Instituto da Mulher (Juiz de Fora) no dia 19 de agosto de 2002, queixando-se de dor pélvica e sangramento vaginal freqüente. O exame ginecológico especular revelou a presença de lesão exofítica, parda e firme em parede vaginal látero-posterior-direita, dor e sangramento ao toque vaginal, colo do útero livre de comprometimento tumoral. Ausência de comprometimento retal ao toque, paramétrios livres. Foi realizada biópsia incisional com retirada de 3 fragmentos para posterior análise histopatológica, que evidenciou tratar-se de leiomiossarcoma de alto grau, caracterizado por alta celularidade, elevado índice mitótico e focos de necrose.

A paciente foi então encaminhada, no dia 28 de outubro de 2002, ao Hospital ASCOMCER de Juiz de Fora para avaliação, tratamento e acompanhamento. O toque vaginal e retal confirmaram a impressão do exame realizado 2 meses, antes no Instituto da Mulher. Foram solicitadas radiografia de tórax e

prometimento sistêmico. Ausência de linfonodomegalia inguinal. Optou-se por radioterapia (54 Gy, 30 frações com acelerador linear 10 MEV) e quimioterapia (2 ciclos de Ifosfamida, 2500mg por 5 dias; Adriblastina, 35 mg por 3 dias e Mesna, 2400mg por 5 dias) neoadjuvantes sendo que, no dia 28 de novembro de 2002, a paciente foi submetida a colpectomia parcial à direita com realização de episiotomia e reconstrução da parede vaginal por retalhos locais. No intraoperatório não foi observada extensão tumoral às estruturas adjacentes à parede vaginal.

Figura 1

A análise anátomo-patológica mostrou lesão polipóide parda, que aos cortes apresentava-se brancacenta e macia com áreas amareladas e vinhosas. A lesão media 2,5 x 2,5 cm.



Figura 2

O laudo histopatológico evidenciou neoplasia mesenquimal maligna de alto grau, compatível com leiomiossarcoma, mostrando alterações secundárias à radio e quimioterapia prévias e margens cirúrgicas livres.

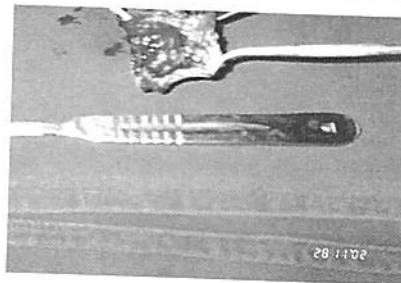
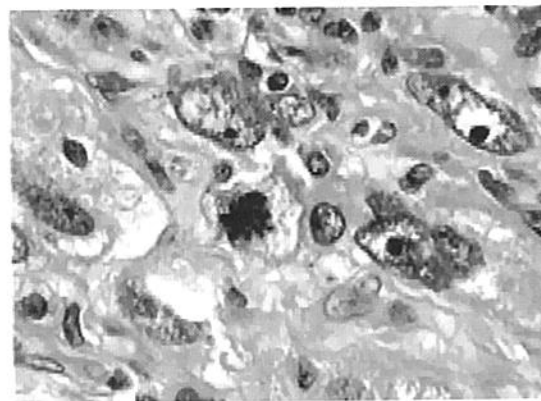
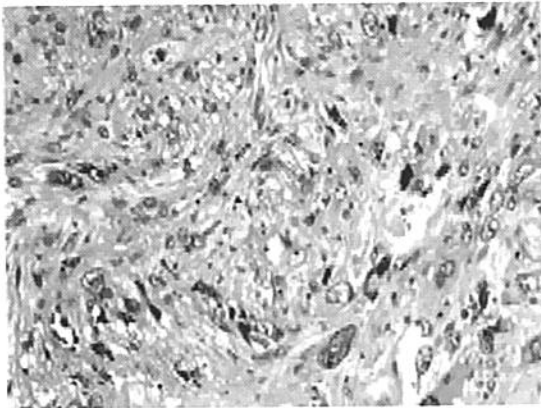


Figura 3 - Figura 4

Após a cirurgia, a paciente iniciou acompanhamento no ambulatório do mesmo hospital. Não foi indicada qualquer tipo de adjuvância complementar à cirurgia, estando a paciente livre da doença até o momento (janeiro de 2004).



DISCUSSÃO

A vagina é um infreqüente local de neoplasia maligna primária. Sarcomas são raramente observados. Especialmente leiomiossarcomas, como o caso apresentado, são muito pouco descritos (apenas 75 casos foram relatados, dado este baseado em uma revisão da literatura realizada no ano de 2002).²

Sarcoma de vagina, independente do tipo histológico, tem sido considerada uma neoplasia agressiva localmente e com disseminação hematogênica. Devido à raridade dessa patologia, critérios de estadiamento ainda não foram estabelecidos, e um significativo estudo prospectivo não tem sido possível. Dessa forma, muitas observações têm sido baseadas em uma série de números escassos de casos e no tratamento de casos individuais por uma grande variedade de condutas, que variam desde biópsia excisional associada ou não à quimioterapia até exenteração pélvica, se necessária.⁷

A última revisão, publicada no ano de 2002, evidencia o que os trabalhos anteriores, baseados em relatos de caso, já mostravam: "Em razão da raridade da doença é difícil estabelecer uma conduta terapêutica. No entanto, a cirurgia é preconizada como tratamento de primeira escolha, sendo a radioterapia utilizada como tratamento neoadjuvante (em casos de leiomiossarcoma de alto grau) e em casos de recidiva do tumor. A quimioterapia também pode ser utilizada nos leiomiossarcomas de alto grau como neoadjuvante, objetivando controlar a evolução metastática e diminuir o risco de recidiva locoregional".²

Com relação às drogas propostas e ao tempo de terapia para o tratamento quimioterápico, bem como à dosagem e ao número

de sessões de radioterapia, estes baseiam-se no protocolo de tratamento neoadjuvante dos sarcomas de partes moles de extremidade, não existindo um protocolo específico para o leiomiossarcoma de vagina.^{2,3,4,5,8}

No caso relatado, optamos por radioterapia e quimioterapia neoadjuvantes - conforme as propostas dos trabalhos apresentados - que possibilitaram a diminuição do tumor e a realização posterior de uma cirurgia menos radical (colpectomia parcial). A terapêutica aplicada confere com a proposta pela literatura, a qual preconiza resultado oncológico adequado com uma abordagem o menos mutilante possível, promovendo tratamento associado a melhor qualidade de vida.^{2,3,4,5,8}



SUMMARY

PRIMARY LEIOMYOSARCOMA OF VAGINA: CASE REPORT

Primary malignant lesions of the vagina are uncommon and represent about 15 of all gynecological malignancies. Most of these neoplasms are carcinomas. Sarcomas comprise less than 25 of all malignant vaginal tumors. In this present article, we describe a primary vaginal leiomyosarcoma in a 40-years-old woman¹.

KEY WORDS

leiomyosarcoma, vaginal neoplasm, vaginal sarcoma, vaginal leiomyosarcoma.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - BEHZATOGLU, K; BAHADIR, B; INHAN, G; ALTUG, M. Primary Vaginal Leiomyosarcoma in Pregnancy. *Gynecol Oncol*, 91(3):627-9, 2003.
- 2 - BENCHAKROUN, N; TAHRI, A; TAWFIG, N; ACHARKI, A; SAHRAOUSI, S; BENEDER, A; KAHLAIN, A. Vaginal Leiomyosarcoma. Apropos of 2 Cases and Review of the Literature. *Gynecol Obstet Fertil*, 30(7-8):592-5, 2002.
- 3 - COBANOGU, O; GURKAN ZORLU, C; ERGUN, Y; KUTLUAY, L. Leiomyosarcoma of the Vagina. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 70(2):205-7, 1996.
- 4 - HACHI, H; OTTMANY, A; BOUGTAB, A; ACHAACHI, L; BAROUDI, CE; TIJAMI, F, et al. Leiomyosarcoma of the Vagina: A Rare Case. *Bull Cancer*, 84(2):215-7, 1997.
- 5 - HORN, LC; FISCHER, U; REUTER, S; PYTTEL, C. Leiomyosarcoma and Leiomioma of the Vagina. *Zentralbl Gynakol*, 120(1):38-41, 1998.
- 6 - PEREZ, CA; ARNESON, AN; GALAKATOS, A, et al. Malignant tumors of the vagina. *Cancer*, 31: 36-44, 1973.
- 7 - PETERS, WA; KUMAR, NB; ANDERSON, W; et al. Primary sarcoma of the adult vagina: a clinicopathologic study. *Obstet Gynecol*, 65: 699-704, 1985.
- 8 - PUNNONNEN, R; KUDO, R. Primary leiomyosarcoma of the vagina. *Eur J. Obstet Gynecol Reprod Biol*, 19: 301-305, 1985.
- 9 - ZHANG, R; SUN, J. Clinical Report of Six Cases of Vaginal Sarcomas. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 34(3):159-61, 1999.

MELANOMA DE VULVA

Leonardo José VIEIRA, Alexandre Ferreira OLIVEIRA, Rosyane Rena de FREITAS, Felipe José VIEIRA, Sandra Márcia Carvalho Ribeiro COSTA

Hospital ASCOMCER- (HOSPITAL MARIA JOSÉ BAETA REIS) - Universidade Federal de Juiz de Fora

RESUMO

Melanoma de mucosa da genitália feminina é neoplasia rara com prognóstico reservado. Somente nove séries com mais de 40 pacientes foram publicadas nos últimos 30 anos. A raridade desses casos torna a avaliação de métodos de estadiamento, tratamento e estimativas de sobrevida difíceis de serem consensuados. A disseminação metastática é preferencialmente para os linfonos inguinais. Dessa forma, de acordo com muitos autores, a vulvectomia radical, devido à agressividade da doença, associada à linfadenectomia uni ou bilateral em todos os estágios de melanoma, é o tratamento de escolha. No entanto, outros autores defendem cirurgias menos radicais, não havendo consenso sobre a melhor opção terapêutica, já que trata-se de uma doença rara com prognóstico bastante reservado. Apresentamos um caso de melanoma vulvar tratado com vulvectomia radical e linfadenectomia inguinal bilateral.

PALAVRAS-CHAVE

melanoma de vulva, melanoma de mucosa, melanoma da genitália feminina.

INTRODUÇÃO

O melanoma de vulva representa 10% de todos os tumores diagnosticados no trato genital feminino. A maioria (80%) localiza-se na mucosa do lábio menor e o restante em lábio maior (13%) e clitoris (7%).¹ Essa distribuição difere daquela mais comum do carcinoma epidermóide, em que 65% estão localizados em lábio maior.²

Aproximadamente 80% dos melanomas de vulva estendem-se para a vagina, na região de transição mucocutânea com a vulva, onde os melanócitos estão mais concentrados, tornando difícil determinar se a origem dos mesmos é vulvar ou vaginal.³

Os principais sintomas são sangramento e prurido. Algumas pacientes relatam alteração no tamanho ou pigmentação de uma pinta, outras são assintomáticas, com o tumor sendo identificado por um médico durante o exame ginecológico.

Aproximadamente 70% das pacientes apresentam-se com doença clinicamente localizada, mas a taxa de sobrevida em 5 anos não é favorável, estando entre 25% a 54%.^{1,3,2}

Relatamos um caso de melanoma vulvar cujo tratamento consistiu em vulvectomia radical com linfadenectomia inguinal bilateral.

RELATO DO CASO

Paciente, 73 anos, leucodérmica, apresentando lesão pigmentada de bordas irregulares, coloração heterogênea e crescimento recente em região de lábio menor da vulva, foi subme-

tida a biópsia que mostrou tratar-se de melanoma em fase vertical de crescimento, nível II de Clark, Breslow menor que 0,75 mm e margens comprometidas. Ao estadiamento, não apresentava sinais de comprometimento sistêmico nem linfonomegalia inguinal. A paciente foi então encaminhada a cirurgia, sendo realizada vulvectomia radical com esvaziamento inguinal bilateral.

O anatomopatológico evidenciou melanoma residual em pequeno lábio esquerdo, medindo 2 cm no maior eixo e melanoma ulcerado localizado em intróito direito e esquerdo, medindo 1,2cm e 1cm respectivamente, infiltrando até a derme reticular, sendo questionado satelitose. Margens cirúrgicas livres e ausência de metástase para 9 linfonodos inguinais à direita e para 9 à esquerda.

NÃO FOI INDICADA TERAPIA COMPLEMENTAR

A paciente encontra-se em acompanhamento clínico, sem indícios de recidiva até o momento (3 meses após a cirurgia).

Foto 1

Aspecto final da cirurgia de vulvectomia radical.

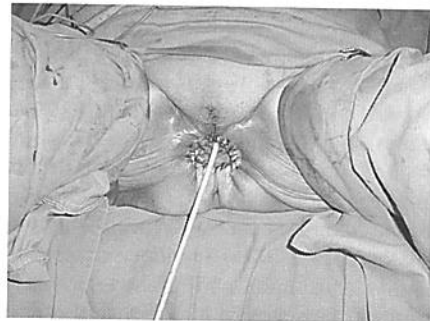


Foto 2

Peça cirúrgica de vulvectomia radical, evidenciando lesão extensa em lábio menor com comprometimento de linha média.

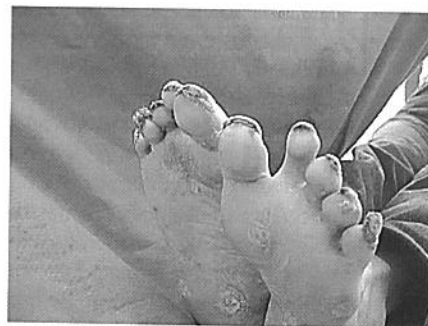
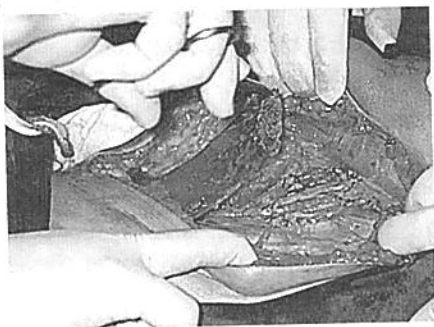
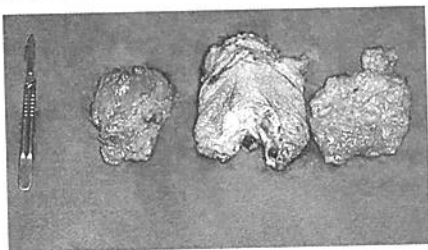


Foto 3

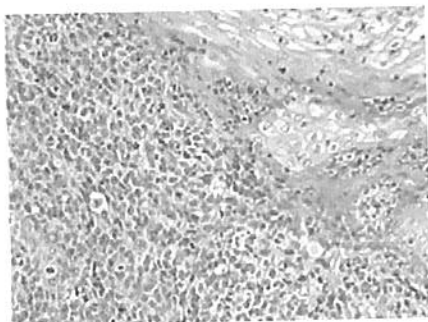
Intra-operatório de linfadenectomia inguinal, evidenciando o feixe vâsculo nervoso em assoalho, o músculo adutor longo medialmente e o músculo sartório lateralmente sendo este último desinserido para proteção dos vasos femorais.

**Foto 4**

Peça cirúrgica evidenciando a vulva e os linfonodos inguinais bilaterais.

**Foto 5**

Histopatologia evidenciando melanoma.

**DISCUSSÃO**

Comparado com o melanoma cutâneo, o melanoma de vulva, classificado como melanoma de mucosa, é raro e possui prognóstico ruim. Embora a maioria das pacientes apresentem doença clinicamente localizada, o tumor primário é avançado e comporta-se de forma similar ao melanoma cutâneo nodular. Assim, a grande maioria já possui micrometástase no momento do diagnóstico.^{4,5,6,2,7}

Tumores de mucosa desenvolvem-se em localização anatômica oculta, e alterações em lesões pigmentadas podem não ser notadas até os sintomas aparecerem. Esse atraso no diagnóstico é provavelmente a principal razão para o prognóstico ruim associado a esses tumores.

A presença de metástase em linfonodos inguinais mostra-se como um fator prognóstico negativo. Uma taxa de 56% de sobrevida em 3 anos é estimada para pacientes livre de com-

prometimento linfonodal, comparada a 15% para aquelas com comprometimento destes linfonodos.⁸

O tratamento do melanoma vulvar é ainda controverso. A cirurgia é o tratamento de escolha, sendo que outras modalidades terapêuticas podem ser empregadas com intuito paliativo.⁹ Excisão local pode ser uma alternativa se o tumor puder ser retirado com margens livres, com extirpação de todo melanoma *in situ* e da hiperplasia melanocítica associados a fim de se evitar recorrência local. A cirurgia radical pode ser reservada para tumor primário volumoso ou doença recorrente.^{9,10,11}

O papel do esvaziamento inguinal profilático, não havendo evidência clínica de comprometimento linfonodal, é ainda também controverso. Hoje, a pesquisa de linfonodo sentinela em casos de Breslow maior que 0,75 mm e/ou Clark IV tem sido utilizada para identificar pacientes que têm metástase oculta em linfonodos e que possam se beneficiar de uma linfadenectomia locorregional, evitando cirurgias mais radicais naqueles com ausência de comprometimento microscópico dos linfonodos inguinais. No entanto, o uso deste método alternativo no estadiamento linfonodal de pacientes com melanoma vulvar ainda necessita maiores investigações.^{12,13} Estudos de séries prospectivas de diferentes instituições reportaram que há aproximadamente 20% de positividade em linfonodo sentinela e que aproximadamente 20% das linfadenectomias complementares apresentam linfonodo não sentinela positivo.¹⁴

Segundo muitos autores, a vulvectomia radical associada à linfadenectomia inguinal bilateral em todos os estágios de melanoma é o tratamento de escolha, devido à raridade da doença e conseqüente ausência de estudos randomizados comparando diferentes métodos de tratamento.¹⁵ Dessa forma, evitar-se-ia deixar ocasional doença em pacientes tratadas com cirurgias menos radicais.

No caso apresentado, devido à extensa lesão vulvar, à história natural dos melanomas de mucosa e à ausência de metástase sistêmica, optamos pelo tratamento clássico - vulvectomia radical com linfadenectomia inguinal bilateral - objetivando ser o mais radical possível a fim de aumentar a sobrevida a longo prazo e otimizar as chances de cura.

**SUMMARY****VULVAR MELANOMA: CASE REPORT**

Mucosal melanoma of the female genitalia is a rare neoplasm often with a poor prognosis. Only nine reports reviewing more than 40 patients were published on this subject in the past 30 years. Their rarity has made evaluation of staging methods, treatment, and survival difficult. The main mode of spread is lymphogenic to the inguinal lymph nodes. Therefore, according to many authors, radical vulvectomy in combination with elective uni- or bilateral inguinal lymphadenectomy in all stages of melanoma is the treatment of choice. However, other authors defend less radical surgeries. So, there is no consensus about the best treatment, due to the rarity of the disease and its poor prognosis. We present a case of vulvar melanoma treated with radical vulvectomy and bilateral inguinal lymphadenectomy.

KEY WORDS

vulvar melanoma, mucosal melanoma, female genitalia melanoma.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Ariel IM. Malignant melanoma of the female genital system: a report of 48 patients and review of the literature. *J Surg Oncol* 1981; 16:371.
- 2 - Pack GT, Oropeza R. A comparative study of melanomas and epidermoid carcinomas of the vulva: a review of 44 melanomas and 58 epidermoid carcinomas (1930-1965). *Rev Surg* 1967; 24:305.
- 3 - Brand E, FU YS, Lagasse LD, Berek JS. Vulvovaginal melanoma. Report of seven cases and literature review. *Gynecol Oncol* 1989;
- 4 - Batsakes JG, Suarez P. Mucosal Melanomas: a Review. *Adv Anat Pathol*, 2000; 7(3):167-80.
- 5 - Chang AE, Karnell LH, Menck, HR. The National Cancer Data Base Report on Cutaneous and Noncutaneous Melanoma: A Summary of 84, 836 Cases from the Past Decade. *Cancer* 1998; 83 (8):1664-78.
- 6 - Lotem M, Anteby S, Peretz T, Ingber A, Avinoach I, Prus D. Mucosal Melanoma of the female genital tract is a Multifocal Disorder. *Gynecol Oncol* 2003; 88(1):45-50.
- 7 - Tomacic J, Wanebo HJ. Mucosal Melanomas. *Surg Clin North Am* 2003; 83(2):237-52.
- 8 - Iversen K, Robins RE. Mucosal malignant melanomas. *Am J Surg* 1980; 139:660.
- 9 - De Matos P, Tyler D, Seigler HF. Mucosal Melanoma of the Female Genitalia: a clinico pathologic study of forty-three cases at Duke University Medical Center. *Surgery* 1998; 124(1):38-48.
- 10 - Dunton CJ, Kautzky M, Hanau C. Malignant melanoma of the vulva : a review. *Obstet Gynecol Surg* 1995; 50(10): 739-46.
- 11 - Panizzon RG. Vulvar Melanoma. *Semin Dermatol* 1996; 15(1):67-70.
- 12 - De Hullu JA, Ansink AC, Tymstra T, Van Der Zee AG. What doctors and patients think about false-negative sentinel lymph nodes in vulvar cancer. *J.Psychosom Obstet Gynaecol* 2001; 22(4):199-203.
- 13 - De Hullu JA, Hollema H, Hoekstra HJ, Piers Do A, Mouritis MJ, Aolders JG et al. Vulvar melanoma: is there a role for sentinel lymph node biopsy? *Cancer* 2002; 94 (2): 486-91.
- 14 - Mc Masters KM, WONG SL, EDWARDS MJ. Frequency of non sentinel lymph nodes metastasis in Melanoma. *Ann Surg Oncol* 2002; 9:137-41.
- 15 - Roszak A, Skowronek J, Weadarczy KH. Malignant Vulvar Melanoma. *Ginekol Pol* 1997; 68(8):380-3.

MEDIDAS DE VARIAÇÃO INTER-OBSERVADOR: REPRODUTIBILIDADE NO CONTEXTO CLÍNICO

Ronaldo Rocha BASTOS

Departamento de Estatística /ICE/UFJF

O objetivo desta seção é apresentar conceitos, interpretações e reflexões sobre ferramentas da estatística e da epidemiologia que sejam relevantes à prática médica. Espera-se que esta seção funcione como um veículo de formação continuada, onde os textos apresentados discutam as ferramentas mais encontradas na literatura, com ênfase nos seus aspectos práticos, de forma que os leitores possam utilizar o material aqui apresentado como fonte para trabalhos e estudos de natureza prática e também como referência para a melhor compreensão de trabalhos da área de saúde publicados nos periódicos especializados.

Neste número é apresentada uma discussão sobre medidas de concordância inter-observadores para testes cujos resultados podem ser classificados em categorias mutuamente exclusivas e exaustivas, sendo apresentados em tabelas de classificação cruzada. Os resultados disponibilizados nesse tipo de tabela se referem a procedimentos diagnósticos idênticos realizadas por diferentes observadores, ou então a repetidas aplicações de um determinado instrumento ou teste diagnóstico pelo mesmo observador. Também se incluem nesta situação os procedimentos para avaliar a concordância entre dois testes diagnósticos distintos.

A estatística *Kappa*, o índice mais popular para quantificar a concordância entre dois observadores no contexto de classificação dos resultados em escalas categóricas, é apresentada através de um exemplo. Discute-se também suas limitações e vantagens.

INTRODUÇÃO

Os testes diagnósticos, no contexto amplo discutido no artigo anterior¹ desta seção, devem ser passíveis de reprodução sem muita variabilidade quanto à decisão tomada, seja em repetições do mesmo teste, sob as mesmas condições, pelo mesmo profissional (reprodutibilidade), ou então na realização do mesmo teste, sob as mesmas condições, por profissionais diferentes (concordância entre observadores). Há ainda a situação de testes concorrentes, com diferentes graus de complexidade, custo ou desconforto causado ao paciente, onde necessitamos avaliar qual deles deverá ser preferencialmente utilizado em um dado contexto (concordância entre testes). Portanto, há a necessidade de se definir indicadores do grau de concordância ou de reprodutibilidade entre dois ou mais observadores ou testes.

Trataremos aqui das situações onde os procedimentos ligados aos testes diagnósticos produzem resultados que possam ser definidos em categorias mutuamente exclusivas - onde a inclusão de um caso observado em mais de uma categoria é impossível - e exaustivas - onde as categorias definidas permitem o enquadramento de qualquer caso observado. Por exemplo, a classificação de uma morbidade neurológica em categorias, desde a certeza absoluta até o diagnóstico duvidoso, ou então a classificação do estágio de desenvolvimento de um certo tipo de

câncer por diferentes procedimentos, como ultra-som, ressonância magnética ou análise patológica.

A situação mais simples se configura quando temos uma classificação dicotômica (por exemplo, positivo X negativo, ausente X presente, reagente X não reagente, etc.) a ser realizada por dois observadores diferentes, o mesmo observador em momentos diferentes, ou então a situação da comparação de um teste com o teste padrão-ouro para um dado contexto (lembra-se do artigo anterior?), sempre para os mesmos casos estudados. A representação dos resultados pode ser feita através de uma tabela 2 X 2, denominada de tabela de classificação cruzada ou tabela de contingência, como pode ser visto abaixo:

Figura 1

Uma tabela de contingência 2x2 no contexto de avaliação de reprodutibilidade ou concordância

Segundo observador, ou observador no momento t + 1, (ou resultado do teste a ser avaliado)	Primeiro observador, ou observador no momento t, (ou resultado pelo padrão - ouro)		TOTAL
	+ (D)	- (D')	
+ (S)	a	b	a + b
- (S')	c	d	c + d
TOTAL	a + c	b + d	a + b + c + d = n

S: presença de sinal; S': ausência de sinal; D: diagnóstico confirmado, D': diagnóstico descartado

A medida mais simples que se pode propor para avaliar o grau de concordância, reprodutibilidade ou acurácia (no caso da avaliação de um teste em relação ao padrão-ouro) é a proporção de acertos (concordância) em relação ao total *n* de casos observados,

$$Po = \frac{a + d}{n}$$

onde *Po* corresponde à proporção de acertos, $0 \leq Po \leq 1$.

Essa medida, conhecida como coeficiente de "concordância simples", sofre muitas críticas por não considerar diversos aspectos que podem levar ao "acerto" observado. Portanto, vários coeficientes têm sido propostos com o objetivo de ajustar *Po* à tendência de concordância real ou similaridade entre observadores.² No entanto, a maior parte dos coeficientes propostos

inicialmente não levavam em consideração o fato de que parte dessa concordância ou acerto pode ser devida simplesmente ao acaso, ocorrendo mesmo em situações onde não haja uma tendência significativa de concordância. Foi então proposta por Cohen³ uma medida que corrige o aspecto aleatório de concordância entre observadores ou entre testes: a estatística Kappa.

A ESTATÍSTICA KAPPA

Para corrigir a medida P_o , que representa a proporção observada de "acertos" em relação ao que se esperaria de "acertos" aleatórios, caso houvesse uma independência entre as classificações dos casos, descritas nas colunas e linhas da tabela apresentada na Figura 1, fixados os totais observados nas respectivas colunas e linhas, Cohen³ apresentou a estatística Kappa.

Obtendo-se P_o a partir dos valores observados na tabela, pode-se calcular o percentual esperado de "acertos" em relação, respectivamente, aos totais de coluna ($a + c$ e $b + d$) e totais de linha ($a + b$ e $c + d$),

$$P_e = \left(\frac{a+c}{n}\right)\left(\frac{a+b}{n}\right) + \left(\frac{b+d}{n}\right)\left(\frac{c+d}{n}\right)$$

O coeficiente Kappa é, então, definido assim:

$$\kappa = \frac{P_o - P_e}{1 - P_e}$$

Podemos observar que quando a proporção observada de "acertos" é igual a 1, ou seja, 100%, teremos o maior valor de κ , que é 1. Já quando a proporção observada de "acertos" é igual àquela esperada devida inteiramente ao acaso, teremos o outro valor extremo para κ , que é 0.

Um exemplo agora é interessante para verificarmos se a idéia dessa medida ficou clara. Supos que dois radiologistas avaliam o mesmo conjunto de 31 imagens para decidir se há ou não um sinal característico, sendo os resultados obtidos apresentados na tabela a seguir:

Figura 2

Tabela 2 X 2 com dados hipotéticos

Radiologista número 2	Radiologista número 1		TOTAL
	SIM	NÃO	
SIM	9	2	11
NÃO	2	18	20
TOTAL	11	20	31

Nesse caso, os radiologistas têm a mesma opinião em 27 das 31 imagens avaliadas. Logo, o coeficiente P_o pode ser calculado da seguinte forma: $P_o = (9 + 18) / 31$. Podemos então afirmar que as avaliações dos dois radiologistas são "concordantes" em 87% e, conseqüentemente, "discordantes" em 13% do total de imagens apresentadas. Supondo total independência entre as avaliações dos dois radiologistas, esperaríamos uma "concordância" ao acaso (P_e) proporcional ao totais de "SIM" e de "NÃO" fornecidos pelos dois profissionais. Então, o valor de P_e seria calculado assim:

$$P_e = \left(\frac{9+2}{31}\right)\left(\frac{9+2}{31}\right) + \left(\frac{2+18}{31}\right)\left(\frac{2+18}{31}\right)$$

Esperaríamos, portanto, que os dois radiologistas chegassem a um percentual de "concordâncias" igual a 54,2%, caso tivessem tomado suas decisões ao acaso, mantidos os totais de classificação como "SIM" ou "NÃO" de cada radiologista. Observe que esse valor é bem diferente do valor observado, o que deve levar a um valor relativamente alto para κ . O coeficiente κ pode, então, ser calculado conforme a fórmula proposta por Cohen:³

$$\kappa = \frac{0,87 - 0,542}{0,458}$$

O valor de κ , nesse caso igual a 0,718, indica a posição entre "concordância" aleatória ($\kappa=0$) e "concordância" perfeita ($\kappa=1$). Logo, podemos identificar, na situação hipotética do exemplo, uma tendência dos radiologistas em classificar os casos apresentados de maneira similar.

O procedimento que acabamos de aplicar para o cálculo de κ não se restringe a tabelas de contingência 2 X 2, podendo ser generalizado para tabelas bidimensionais $I \times C$, onde I representa o número de linhas (número de categorias de linha) e C representa o número de colunas (número de categorias de coluna) da tabela. Nesse caso, o valor de P_e pode ser generalizado como sendo igual a:

$$P_e = \sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^C w_{ij} p_i \cdot p_j$$

onde $w_{ij} = 1$, caso i seja igual a j , e $w_{ij} = 0$, caso i seja diferente de j (considerando, portanto apenas as células onde há concordância). p_i corresponde ao percentual da linha i e p_j corresponde ao percentual da coluna j , observados na tabela.

Em situações onde a decisão tomada pelo observador pode ser influenciada por um outro fator, por exemplo, o grau de gravidade da doença, é comum estratificar os casos por este fator, calcular diferentes coeficientes κ , um para cada estrato, e então realizar uma ponderação destes coeficientes (pelo tamanho de cada estrato, por exemplo) para se obter um coeficiente κ único, resultante desta ponderação.²

O coeficiente κ pode também ser generalizado para situações onde existam mais de dois observadores e/ou mais de duas categorias para classificar a decisão tomada em cada caso observado.² Nestas situações há um aumento da complexidade dos cálculos e pressupostos envolvidos. No entanto, a interpretação do coeficiente é a mesma.

ALGUMAS OBSERVAÇÕES SOBRE COEFICIENTE κ

No contexto clínico, estudos empíricos têm mostrado que as manobras que dependem de inspeção têm melhor valor do coeficiente κ que aquelas que dependem de palpação, percussão ou ausculta,⁴ garantindo, portanto, uma maior reprodutibilidade.

De maneira semelhante ao que se observa com os valores preditivos de um teste diagnóstico (lembra-se do artigo anterior?), onde a prevalência da morbidade é fator determinante da grandeza dos valores preditivos, o coeficiente κ é também dependente da prevalência, variando com o meio onde os testes são realizados. Desta forma, dois observadores que aparentemente apresentam altos graus de "concordância" podem apre-

sentar um valor baixo para κ . Portanto, a interpretação do valor de κ fica prejudicada ao compararmos diferentes valores do coeficiente na situação em que as prevalências são distintas.²

O coeficiente κ é mais confiável quando os totais de linha (e os totais de coluna) não apresentam diferenças marcantes entre si. Qualquer afastamento da situação de equilíbrio desses totais marginais pode causar uma mudança no valor do coeficiente κ , para mais ou para menos, se comparados aos valores obtidos nas situações onde exista um maior equilíbrio.⁵ Portanto, há que se proceder com muita cautela ao se planejar um experimento para avaliar o grau de concordância ou reprodutibilidade de um teste, notadamente quando não há um padrão-ouro para se determinar a sensibilidade e a especificidade do teste, sendo portanto desconhecida a prevalência.

Concluindo, o valor do coeficiente κ , quando obtido de experimentos que procuram minimizar suas limitações e desvantagens, é uma informação importante para o processo de escolha de um teste diagnóstico. Essa informação, aliada às características dos testes diagnósticos discutidas no artigo anterior, permite a adoção de uma atitude mais crítica nesse processo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Bastos, Ronaldo R. e Bastos, Ricardo R. 2004. Sensibilidade e Especificidade – Curso Continuado de Bioestatística e Epidemiologia. *HU Revista* 2004; 30(1): 48.
- 2 - Shoukri, Mohamed M. 2004. Measures of Interobserver Agreement. Boca Raton: Chapman & Hall;CRC.
- 3 - Cohen, J. A Coefficient of Agreement for Nominal Scales. *Educational and Psychological Measurement* 1960;20:37-46.
- 4 - Kahigwa, E., Schellenberg, D., Armstrong Schellenberger, J., Aponte, J.J., Alonso, P.L. Inter-observer variation in the Assessment of Clinical Signs in Sick Tanzania Children. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2002; 96: 162-166.
- 5 - Feinstein, A. e Cicchetti, D.V. High Agreement but Low Kappa: I The problem of two paradoxes. *Journal of Clinical Epidemiology*; 43(6), 543-549.

POR UM COOPERATIVISMO MÉDICO BASEADO EM EVIDÊNCIAS

Hugo Campos BORGES, Nathércia Jorge ABRÃO, Carlos Rafael Velloso de ALMEIDA

Unimed Juiz de Fora

... o homem que luta para resolver um problema definido pelo conhecimento e pela técnica existentes não se limita simplesmente a olhar à sua volta. Sabe o que quer alcançar; concebe seus instrumentos e dirige seus pensamentos de acordo com seus objetivos. A novidade não antecipada, isto é, a nova descoberta, somente pode emergir na medida em que as novas antecipações sobre a natureza e os instrumentos do cientista demonstrem estar equivocados. Frequentemente, a importância da descoberta resultante será ela mesma proporcional à extensão e à tenacidade da anomalia que a prenunciou. Nesse caso, deve evidentemente haver um conflito entre o paradigma que revela uma anomalia e aquele que, mais tarde, a submete a uma lei".

Thomas S. Kuhn

RESUMO

A Medicina Baseada em Evidências possui pontos em comum com a proposta do cooperativismo médico, os quais se alicerçam nos três princípios da Bioética e se traduzem nos objetivos de qualidade assistencial e racionalização de custos.

PALAVRAS-CHAVE

Evidência; cooperativismo médico; custo/benefício.

INTRODUÇÃO

No presente artigo, os autores darão prosseguimento ao *Curso Continuo de Cooperativismo Médico*, abordando o tema da relação entre a Bioética, a Medicina Baseada em Evidências (MBE) e o cooperativismo médico. Iniciando com uma definição de MBE e de seus fundamentos, estabelecerão um paralelo entre os três conceitos em questão, fazendo a seguir uma breve explanação sobre os princípios da Bioética, o que vai desembocar na associação de cada um desses princípios com as questões da MBE e do cooperativismo médico. Em seguimento, abordarão a questão da *Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM)*, apresentando-a como um instrumento complementar à MBE na prática médica cooperativista baseada em certezas. Concluirão caracterizando a MBE como um novo paradigma na área de saúde, associando-se ao cooperativismo médico na busca de assistência qualificada e de custos racionalizados.

DEFINIÇÃO DE MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS

Medicina Baseada em Evidências é o uso da melhor conduta, obtida através de estudos sistematizados, na decisão do cuidado individual do paciente. O princípio básico da MBE é integrar a experiência clínica individual de cada médico à conduta mais

racional possível para o caso, obtida através de revisões sistemáticas. O uso dos achados da MBE estendidos a todas as áreas de saúde corresponde ao *Cuidado em Saúde Baseado em Evidências*.

A MBE sustenta-se sobre uma tríade: epidemiologia clínica, bioestatística e informática médica.

- A *epidemiologia clínica* é uma disciplina básica cujo objetivo é orientar e apoiar a moderna prática médica, evitando erros sistemáticos e aleatórios. Ela fornece à MBE um instrumental de análise e metodologia quantitativa.

- A *bioestatística* oferece à MBE um corpo de conceitos e métodos apreendidos da experiência e uma interpretação de dados quantitativos que vão subsidiar, junto aos critérios clínico-epidemiológicos, a identificação e a tipificação das evidências.

- A *informática médica*, como meio de pronto acesso à literatura e como processo de aquisição, armazenamento, comunicação e divulgação de dados e de conhecimentos especializados, constituiu-se em um dos pilares da MBE.

Todo médico ou profissional de saúde lida com indivíduos ou populações, tentando, na maioria dos casos, fazer o melhor possível para a pronta recuperação, prevenção, etc. Dessa forma, a MBE se torna um grande aliado para o profissional de saúde, uma vez que seus achados se baseiam em estudos randomizados. Estima-se que 50% das intervenções médicas praticadas hoje não possuem avaliação sistematizada. Dos 50% que possuem, metade se mostra ineficaz.

A prática da MBE pressupõe um processo contínuo e constante de aprendizado baseado na coleta de informações médicas, a respeito do diagnóstico, prognóstico, conduta, terapêutica, custo-eficácia, etc. É válido lembrar que os preceitos da MBE podem ser muito bons em teoria, porém nem sempre se aplicam totalmente a realidade clínica, cabendo aos profissionais de saúde aplicar os achados da MBE de acordo com a validade clínica (o quanto a conduta obtém o resultado esperado fora do ambiente randomizado, isto é, sem possíveis critérios de exclusão) e a aplicabilidade prática (financeira, operacional, etc.).

Vive-se hoje uma época de transformações na Medicina. O conhecimento necessita ser comprovado por pesquisas de formato bem definido para ser validado e utilizado. Quando se reavaliam condutas utilizadas no passado pelo novo método da MBE, percebe-se como ocorriam erros e como tomavam-se condutas sem base científica definida.

Existem hoje métodos de ensino da medicina baseados na MBE e centros especializados como o centro COCHRANE.

O computador foi, e continua sendo, imprescindível nesse processo de transformação, pois facilita o acúmulo, processamento, confrontação, transferência e intercâmbio de dados pelo mundo (a despeito da dificuldade que existe na padronização dos mesmos).

Fica claro portanto, que MBE depende exclusivamente do dado

e da informação médica, tanto para sua elaboração quanto para sua aplicação à prática médica diária.

BIOÉTICA, MBE E COOPERATIVISMO MÉDICO

A bioética originou-se das questões relacionadas à vida e suscitadas em função dos recentes desenvolvimentos dentro da área médica, ecológica e social. Na Medicina, surgiram questões que passaram a exigir uma abordagem ampla, que ultrapassasse os limites de uma visão especializada, tais como aquelas relacionadas à genética, à reprodução humana, aos transplantes de órgãos, ao aborto, à cirurgia fetal, à qualidade de vida, à reanimação, ao direito de morrer, à pesquisa, etc. Em determinadas circunstâncias, as decisões clínicas tornaram-se tão sofisticadas que a Medicina transformou-se em algo demasiado complexo para restringir-se ao domínio estrito dos médicos. Para fugir do reducionismo corporativo, surgiu a necessidade de um diálogo multifacetário e interdisciplinar entre todos os profissionais e leigos envolvidos. Isso se constitui na própria essência e na metodologia de trabalho da bioética.

A MBE, por sua vez, nasceu devido a uma situação de crise na Medicina, ocasionada principalmente pelos custos assistenciais, pelo grande volume e heterogeneidade da produção científica e pela obsolescência dos métodos pedagógicos. Seu objetivo principal é uma maior aproximação das certezas, pelo recurso às evidências externas e pelo exercício de uma avaliação crítica, aumentando com isso a precisão diagnóstica e a confiança no prognóstico.

O cooperativismo é uma doutrina econômica que visa à solução dos problemas sociais por intermédio da formação de comunidades de cooperação em diferentes áreas (consumo, crédito, trabalho, etc.). A experiência cooperativista teve início na França e na Inglaterra, entre 1830 e 1840. No Brasil, o cooperativismo foi introduzido no final do século XIX. Em 1967, surgiu na cidade de Santos/SP a UNIMED, primeira cooperativa de trabalho médico, com atuação no segmento de planos de saúde. Hoje, o Sistema UNIMED do Brasil constitui a maior cooperativa médica do mundo. No município de Juiz de Fora foi criada, no ano de 1973, uma cooperativa Singular ligada ao Sistema UNIMED, a qual vem crescendo ao longo dos anos e sendo hoje a maior empresa de planos de saúde da região.

A MBE partilha de objetivos comuns com o cooperativismo médico, pois também este manifesta uma permanente preocupação com a questão dos custos da assistência em saúde, além de preconizar aos seus cooperados a utilização da certeza como uma ferramenta para o atendimento médico de qualidade.

PRINCÍPIOS DA BIOÉTICA

Conceitua-se a Bioética como o estudo sistemático da conduta humana no âmbito das ciências da vida e da saúde sob a ótica de valores e princípios morais. A Bioética supera os limites da deontologia profissional, cujas normas e regulamentos, mesmo que necessários, são elaboradas num esquema excessivamente redutor para dar conta das grandes e profundas mudanças que ocorrem no âmbito da saúde.

Beauchamps e Childress consolidaram o paradigma da Bioética à luz de três princípios, configurando a chamada "teoria principialista da Bioética": a beneficência, a autonomia e a justiça. O *princípio da beneficência* se desdobra no seu correlato da não-maleficência e se resume na obrigação moral de agir em benefício do outro. O *princípio da autonomia* implica em não subordinar as ações autônomas dos seres humanos às limitações e controles alheios. O *princípio da justiça* seria a distribuição equânime de bens e serviços, ou o respeito aos interesses de cada um.

O PRINCÍPIO DA BENEFICÊNCIA, A MBE E O COOPERATIVISMO MÉDICO

Esse princípio se resume no preceito de fazer o bem e evitar o mal, pela maximização dos benefícios e minimização dos riscos potenciais. A profissão médica seria a própria encarnação desse princípio, pelo seu objetivo de aliviar a dor e de curar o doente em qualquer circunstância.

A MBE começa e termina no próprio paciente. O primeiro passo no processo investigativo dessa disciplina é o exame minucioso do paciente, mediante os métodos semióticos clássicos.

Por outro lado, o embasamento científico das condutas clínicas, pela aplicação das evidências externas, torna-as mais confiáveis e menos incertas, o que resulta em vantagem para o paciente. Também a avaliação da relação risco/benefício pelos critérios da MBE vai ao encontro da preocupação de evitar danos ao doente.

O cooperativismo é uma doutrina social, política e econômica que traduz-se concretamente na criação de sociedades cooperativas, dentre as quais as cooperativas de trabalho. O Sistema UNIMED é a maior cooperativa de trabalho médico do mundo. As Singulares desse complexo empresarial brasileiro são sociedades de médicos cooperados que se dedicam à venda de planos de saúde. A realização mais concreta de sua atividade é o momento privilegiado da relação entre o médico, que é sócio do negócio, e o paciente, que constitui-se em usuário ou comprador dos produtos oferecidos pela empresa à sua clientela. O objetivo da cooperativa é, então, o de propiciar uma assistência de qualidade à saúde, curando ou aliviando o doente a partir do exame do mesmo e das condutas a partir daí adotadas. A utilização das evidências em busca da fundamentação científica resulta em benefício ao cliente e numa melhor relação custo/benefício para a empresa, com racionalização de gastos e maior distribuição de sobras aos cooperados, que se tornam, assim, os principais responsáveis por suas condutas profissionais e pelo sucesso do empreendimento.

O PRINCÍPIO DA AUTONOMIA, A MBE E O COOPERATIVISMO MÉDICO

A Bioética se opõe à mercantilização da saúde por intermédio de sua luta pela dignidade e autonomia da pessoa e pela qualidade de vida. A MBE, por sua vez, defende uma Medicina centrada no paciente, considerando também a qualidade de vida um aspecto muito importante em tomadas de decisão clínica e análises econômicas.

O princípio da autonomia se exerce pela consideração do paciente como sujeito na relação terapêutica, tornando-o um participante ativo e esclarecido, e não apenas um objeto passivo e desinformado. O doente tem direito à autodeterminação, a não ser manipulado como mero instrumento e também a ser tratado como fim e não como meio.

A MBE, em sua busca de evidências como embasamento para os procedimentos assistenciais, não se recusa a reconhecer o valor da experiência pessoal, desde que sistematizada e não preconceituosa. Sua capacidade ampliada de informações atenua a possibilidade de manipulação das pessoas, possibilitando que o encontro terapêutico entre médico e paciente se transforme em diálogo, parceria e permuta de informações nos espaços de decisão e tratamento. Uma Medicina centrada no paciente traduz-se no respeito aos seus valores e preferências e na sua inclusão na própria equipe terapêutica, na tomada de decisões e na discussão do prognóstico.

A autonomia do próprio médico, também proposta pela MBE por meio da atualização contínua, evita que o doente pague o preço da desatualização progressiva mediante insucessos ou iatrogenias. O conhecimento mais sólido e renovável traduz-se em condutas mais judiciosas e dissipa a auto-suficiência vazia

humano, mas também um usuário de informações confiáveis, renováveis, sistematizadas e inteirado das possibilidades dos recursos tecnológicos.

Em relação ao cooperativismo médico, pode-se dizer que ele partilha com a Bioética e a MBE a noção de busca e a atitude interpelante, sobretudo no que se refere à autonomia. Ele também luta pela qualidade de vida, pela dignidade e autonomia do paciente e se opõe às empresas meramente mercantilistas do segmento dos planos de saúde. O princípio da autonomia e o direito à autodeterminação do doente se expressa pela livre escolha que este realiza no momento de buscar o médico com o qual partilhará um relacionamento profissional participativo e informado. As cooperativas médicas do Sistema UNIMED oferecem educação aos seus sócios, dirigentes, colaboradores, usuários e à população em geral, por intermédio de seus Comitês Educativos, o que é bem expresso no 5º princípio do cooperativismo (Declaração de Manchester, 1995). O aumento da capacidade de informação possibilita um encontro dialógico entre médico e paciente, imune à manipulação e participativo quanto à tomada de decisões. Além dos evidentes ganhos éticos, esse comportamento produz resultados pragmáticos de maior frequência às consultas e maior adesão às prescrições. A educação médica continuada impede a desatualização geradora de iatrogenias e outros prejuízos ao cliente. As condutas fundamentadas em certezas resultam em menos desperdícios, que costumam ocorrer na forma de exames complementares excessivos e desnecessários, em internações hospitalares prolongadas e inúteis e em utilização mal fundamentada de materiais e medicamentos, com prejuízo final para a empresa e para o médico cooperado.

O PRINCÍPIO DA JUSTIÇA, A MBE E O COOPERATIVISMO MÉDICO

O princípio de justiça diz respeito à obrigação de igualdade de tratamento em relação à equipe de saúde e de justas políticas sanitárias, com relação ao Estado. Nas empresas de planos de saúde, pode-se dizer que esse princípio se expressa na utilização pelo cliente dos direitos que ele adquire ao comprar o produto, dentro dos limites contratuais e com base em evidências geradas a partir da certeza científica.

A Bioética nasceu, em grande parte, do conflito entre as normas deontológicas da corporação médica e as reivindicações de transparência e responsabilidade pública exigidas pelos movimentos sociais. Ela possui uma dimensão social que critica as ideologias dominantes, as modalidades assistenciais e as políticas de saúde, no que se refere à distribuição dos recursos. O princípio da justiça conclama o médico a pensar em sua inserção comunitária e em seu desempenho como cidadão. A prática profissional cria um conflito entre a responsabilidade do médico para com seus pacientes individuais (maximização da qualidade de vida) e sua responsabilidade para com a sociedade (otimização da utilização dos recursos disponíveis). A militância cooperativista do médico representa uma solução desse impasse, na medida em que ele pode exercer uma Medicina científica e centrada no cliente, ao mesmo tempo em que se engaja numa proposta revolucionária representada pela doutrina cooperativista.

A MBE preocupa-se com a elevação dos custos assistenciais decorrentes do intenso desenvolvimento tecnológico, que não se fizeram acompanhar dos benefícios esperados; parte substancial dos recursos na área de saúde são gastos em diagnósticos falhos e em terapêuticas inúteis. Isso gerou a necessidade de duas atitudes:

- a redução da margem de erro, por intermédio de ações fundamentadas em evidências e em critérios clínico-epidemiológicos;

- a racionalização dos custos, por meio de análises econômicas, já que os recursos são limitados.

A MBE preconiza a coleta, a avaliação e a aplicação de evidências originárias de publicações recentes. A decisão de alocação dos recursos procura se pautar pelas melhores e mais recentes informações sobre custos e eficácia na prática médica de maneira sistemática, permitindo a realização de comparações válidas entre aplicações alternativas de recursos. As análises de custo/eficácia baseadas em evidências necessitam de dados mais completos e confiáveis. As análises econômicas proporcionam maior consistência às decisões, e, mesmo que sua utilização não resulte em redução de custos, ela proporciona um investimento mais eficaz dos recursos.

O cooperativismo médico procura adaptar-se ao princípio da justiça levando em consideração certas peculiaridades próprias ao seu campo de ação. Hoje em dia, a posse e a utilização de um plano de saúde é um desejo da população, mas os recursos para isso são limitados; a avaliação do binômio custo/benefício é fundamental; custos de tratamentos envolvem julgamentos de valores; muitas das regras operacionais de mercado não se aplicam aos planos de saúde; a avaliação de custos implica em questões éticas; a Medicina curativa é apenas um dos meios para melhorar a saúde da clientela; a equidade é um objetivo desejável, mas há limites contratuais e a redução das desigualdades tem um preço.

A cultura cooperativista, tomando como referenciais a sociologia e a antropologia social, pode aplicar um enfoque qualitativo às informações oriundas das disciplinas básicas da epidemiologia, estatística, informática e economia, objetivando, no campo médico-social, o desenvolvimento de conceitos que auxiliem a compreensão dos fenômenos em seu contexto natural, dando destaque aos significados, às experiências e ao ponto de vista de todos os envolvidos. Com isso, ela estará cumprindo seu papel de doutrina social, política e econômica, além de fornecer instrumentos para a aplicação da justiça no mercado de saúde.

A CBHPM, A MBE E O COOPERATIVISMO MÉDICO

A *Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos* (CBHPM) é o parâmetro de honorários médicos que visa garantir uma remuneração digna e equilibrada dos serviços prestados. A CBHPM surgiu da ação unificada da Associação Médica Brasileira, Conselho Federal de Medicina, Sociedades de Especialidades e do apoio das demais entidades médicas do país. Essa importante conquista busca preservar o respeito ao profissional médico, como também, ampliar a qualidade no atendimento ao paciente.

A CBHPM, que já começa a ser adotada, resultou de exaustivo trabalho técnico hierarquizado entre as especialidades médicas, trabalho este desenvolvido ao longo de três anos pela AMB, CFM e Sociedades de Especialidades, com assessoria da *Fundação Instituto de Pesquisas Econômicas* da Universidade de São Paulo (FIPE).

A idéia da criação de uma lista referencial tecnicamente defensável que contasse com o aval das entidades médicas nacionais (AMB, CFM, FENAM e CMB) surgiu em março de 2000, na reunião de planejamento estratégico AMB/CFM. Antes de ser oficialmente lançado, no dia 15 de julho, em Vitória/ES, o texto foi publicado para consulta pública na *Internet* e, depois, aprovado pelas plenárias do CFM e AMB. Em sua última etapa antes da impressão, a CBHPM foi debatida no *Encontro Nacional de Entidades Médicas* (ENEM), realizado em maio, em Brasília. Ali foi anunciada a edição de uma resolução normativa do CFM, tornando-a referencial ético para a remuneração de honorários médicos, resolução essa publicada em 7 de agosto de 2003, sob o nº 1.637/2003.

Simultaneamente ao lançamento da CBHPM em várias capitais brasileiras, as entidades médicas nacionais iniciaram um movimento nacional visando a sua implantação. Foi criada a *Comissão Nacional de Implantação da CBHPM*, que organizou o "Dia Nacional de Mobilização", desencadeado em todas as capitais do país em 11 de novembro de 2003. Nessa data, em entrevistas coletivas à imprensa, as entidades médicas nacionais apresentaram o documento *Carta Aberta ao Presidente da República*, resumindo suas principais reivindicações em relação ao setor de saúde suplementar. Entre elas, a adoção da CBHPM como padrão mínimo e ético de remuneração, conforme determina a Resolução CFM nº1.673. Em seguida, a Comissão editou e distribuiu aos 280 mil médicos do país o jornal *Mobilização*, apresentando, de forma resumida, como foi o "Dia de Mobilização" em todos os estados e os avanços obtidos nas negociações para a implantação da CBHPM.

Como exemplo prático das possibilidades e dificuldades para a implantação da CBHPM no Sistema UNIMED, a *Sociedade Médica de Uberlândia* encaminhou proposta de implantação da CBHPM à UNIMED do Triângulo Mineiro. De acordo com a proposta, o capítulo 1 da CBHPM, que inclui as consultas, será implantado sem redutor a partir do dia 1º de setembro de 2004. Já os capítulos 2 e 3 serão implantados com redutor de 16% no valor do porte também em 1º de setembro do mesmo ano. Esse redutor passaria a 6% de 1º de fevereiro a 30 de junho de 2005, quando os valores seriam adotados plenamente. Conforme o estudo, o capítulo 4 seria dividido em classes que sofreriam redutores diferenciados no valor final da soma em reais do porte e da *Unidade de Custo Operacional* (UCO) em três parcelas, de tal forma que, em 30 de setembro de 2005, cairiam os últimos redutores e a CBHPM estaria implantada integralmente. No dia 29 de julho de 2004, na mesma cidade de Uberlândia, durante o encontro das UNIMEDs de Minas Gerais, a UNIMED do Brasil discutiu um cronograma para a implantação da CBHPM.

Vê-se, pela situação concreta acima, que o elogiável objetivo de implantação da CBHPM deve ser realizado nas cooperativas médicas do Sistema UNIMED de forma gradual e precedida de estudos de impacto e de viabilidade concreta, evitando-se, assim que, de instrumento de remuneração condigna e equilibrada dos serviços profissionais que é, ela se transforme em ponto de impasse que chegue a comprometer a viabilidade financeira de empresas que pertencem aos próprios médicos. Entre a vontade política e a implantação da tabela, existe uma dura realidade financeira, agravada pela explosão de exames e procedimentos de alto custo. Em nível nacional, a possibilidade de investigação da comercialização de implantes, próteses, medicamentos, materiais especiais e equipamentos médicos pode ser o caminho para uma solução do problema. A UNIMED do Brasil, a AMB e o CFM partilham da opinião de que os custos desses insumos são a chave da questão. Encontram-se, de um lado, os prestadores de serviços e o alto custo do processo de compra e repasse de materiais, gerando sobrecarga tributária, margem de lucros e excesso de intermediários; do outro lado, são os planos de saúde que pagam essa conta. Existe um indicativo no sentido de mobilizar entidades e, ao lado dos poderes da República, rever distorções e amenizar os custos. Dentro dessa vertente, a UNIMED JUIZ DE FORA vem realizando estudos no sentido de viabilizar a CBHPM em consonância com os indicativos nacionais do Sistema UNIMED, levando em consideração a realidade interna (da empresa) e externa (do mercado e do país). Existe um entendimento desfavorável a duas atitudes opostas e equivocadas: voltar as costas à classificação proposta pelas entidades médicas ou estabelecê-la intempestivamente, levando a cooperativa à insolvência.

A implantação da CBHPM, desde que precedida pelos devidos cuidados, permite o exercício de uma prática cooperativista médica originada a partir de um trabalho técnico hierarquizado entre as especialidades médicas, garantindo uma remuneração baseada em certezas, uma vez que a tabela preconizada protege o médico das flutuações do mercado e da arbitrariedade da estipulação aleatória do valor dos serviços profissionais, que resulta, em última análise, na perpetuação da exploração da mão de obra médica. Essa certeza conferida pela CBHPM caminha de mãos dadas com aquela outra conferida pela MBE através do uso das evidências em prol da fundamentação científica das condutas.

CONCLUSÃO

No presente artigo, os autores buscaram assinalar a semelhança de objetivos e as inter-relações teóricas e práticas da Bioética, da MBE e do cooperativismo médico. Esse paralelismo foi estabelecido por meio dos três princípios basilares da Bioética: beneficência, autonomia e justiça.

A MBE é hoje um novo paradigma na área de saúde, assim como o cooperativismo vem se impondo como um paradigma social e econômico face à derrocada do socialismo soviético e das insuperáveis contradições do neoliberalismo. Define-se paradigma, segundo Thomas Kuhn, como o conjunto de realizações científicas universalmente reconhecidas que, durante algum tempo, fornecem soluções modelares para os problemas de uma comunidade de praticantes de uma ciência. Quando essa ciência constituída confronta-se em seu desenvolvimento com a impossibilidade de resolver um número crescente de problemas dentro do modelo em vigor, estabelece-se uma situação de crise, a qual assinala a transição para um novo paradigma.

Na Medicina, a necessidade atual de mudança de paradigma é devida, principalmente, aos três fatores anteriormente citados: assistência cara, produção científica abundante e de qualidade heterogênea e educação médica muitas vezes distanciada da clínica e da realidade. O novo paradigma proposto (a MBE) reconhece a importância da experiência clínica e da avaliação intuitiva, mas enfatiza que o registro sistemático das observações, de maneira reproduzível e não tendenciosa pode aumentar consideravelmente a certeza do diagnóstico, a eficácia terapêutica e a confiança no prognóstico. Ela leva em consideração a necessidade dos conhecimentos fisiopatológicos, mesmo que eles, por si sós, nem sempre sejam suficientes para orientar as decisões clínicas. Finalmente, a MBE enfatiza o valor das evidências externas devidamente avaliadas, estimula a iniciativa e a criatividade pessoal e promove, como consequência, a qualidade do atendimento. E é nessa assistência qualificada que se detecta a interface privilegiada entre a MBE e o cooperativismo médico, pois este, enquanto ideologia, proposta educacional e empresa inserida no mercado, busca uma utilização mais racional dos recursos derivada de uma prática médica científica e baseada em certezas, que produz como resultado final o melhor custo e sua justa distribuição ao cliente dotado de autonomia e sequioso por obter, da parte do médico e do plano de saúde do qual é usuário, seu maior benefício.



SUMMARY

EVIDENCE-BASED MEDICAL COOPERATIVISM

Evidence-based medicine shares common features with the proposal of medical cooperation, which is grounded on the three principles of Bioethics and translated into the goals of quality of quality of health care and rationalization of costs.

KEY WORDS

Evidences; medical cooperation; costs/quality.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - DINIZ, Débora. GUILHEM, D. *O que é bioética?* São Paulo: Brasiliense, 2002. 69 p. Coleção Primeiros Passos.
 - 2 - DRUMMOND, J. P. SILVA, E. COUTINHO, M. *Medicina baseada em evidências: novo paradigma assistencial e pedagógico.* 2ª Edição. São Paulo: Atheneu, 2004. 177 p.
 - 3 - KUHN, T. S. *A estrutura das revoluções científicas.* 8ª Edição. Tradução de: Beatriz V. Boeira e N. Boeira. São Paulo: Perspectiva, 2003. 260 p.
 - 4 - LOLAS, Fernando. *Bioética: o que é, como se faz.* Tradução de: Milton C. Mota. São Paulo: Loyola, 2001. 102 p.
 - 5 - MAY, Nilson Luiz (Coord.). *Compêndio de cooperativismo UNIMED.* Porto Alegre: WS Editor, 1998. 288 p.
- II- Sites na Internet
- 6 - <http://www.remuneracaomedica.org.br/index.asp>
 - 7 - http://www.amb.org.br/cbhpm_3edicao.php3
 - 8 - <http://www.virtual.epm.br/material/tis/curr>
 - 9 - med/temas/med5/med5t31999/dados/medicinabaseadaemevidencias.htm

DECISÕES CLÍNICAS - 2

Ricardo Rocha BASTOS

Dept CME da FM da UFJF.

“ELA ESTÁ MORRENDO”

PARTE I. Uma acadêmica de medicina do 11º período é designada para o internato regional de medicina comunitária. Ela vive um momento inicial de apreensão frente a um trabalho que será muito diferente do que viveu até agora em sua graduação.

1ª pergunta: por que essa experiência será tão diferente?

2ª pergunta: quais seriam as principais razões dessa apreensão?

A graduação médica se estrutura em 12 períodos letivos na Faculdade de medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora (FM-UFJF). Os 4 primeiros períodos, considerados do ciclo básico, têm suas atividades principalmente centradas nos institutos (de Ciências Biológicas e de Ciências Exatas). A despeito de mudanças curriculares recentes, há pouco contato com o mundo da Medicina e seus cenários de prática. A metodologia tende ao tradicional e a integração de conteúdos, quando conseguida, é temática, mas não co-relacionada. Acima de tudo, problematização não é a tônica, e os alunos tendem a nutrir uma grande expectativa quanto ao ciclo profissionalizante (quinto a nono períodos). A metodologia não tem mudanças apreciáveis, entretanto, com atividades teóricas tradicionais (baseadas em temas e centradas no professor) entremeadas a atividades práticas que, em sua maioria, não reproduzem ações que se espera que os futuros profissionais venham a exercer. Os 3 últimos períodos contemplam vários estágios compulsórios e um opcional (eletivo). Esses estágios visam expor os alunos a vários cenários em que a atividade médica se desenrola, acontecem sob preceptoria, e têm programas (e expectativas) específicos. O internato regional de medicina comunitária (IRMC) é um dos estágios compulsórios.

Ao contrário dos demais estágios, no IRMC, espera-se que aluno tenha uma participação muito mais ativa, com várias oportunidades para tomada de decisão. A demanda, absolutamente inespecífica, é um desafio constante que clama pelos atributos essenciais da atividade clínica: habilidade como entrevistador, domínio das técnicas de exame físico, raciocínio diagnóstico, rapidez de priorização, capacidade para tomar decisões, conhecimento dos limites de competência, relacionamento com pares, superiores e pessoal de apoio e competência para comunicar planos de ação. Muito pouco, nos estudos até agora, preparou a aluna tecnicamente para este cenário, que é totalmente novo. Daí a apreensão.

O IRMC, há 5 anos coordenado pelo professor Joaquim Ferreira de Souza, existe há 15 anos, sempre lotado no Departamento de Medicina Preventiva, hoje denominado Departamento de Saúde Coletiva. Além do coordenador, há um vice-coordenador (que é o chefe do departamento de Saúde Coletiva), 3 professores-preceptores e um funcionário administrativo. Cada município conta com médicos que funcionam como preceptores

loais; 11 municípios participam atualmente (Astolfo Dutra, Dona Euzébia, Madre de Deus de Minas, Rio Novo, Rio Pomba, Rio Preto, Ritópolis, Santa Rita de Jacutinga, São João Nepomuceno, São Vicente de Minas, Visconde do Rio Branco) e outros 26 estão solicitando o internato. O município, que é responsável pela moradia, alimentação, transporte interno e custo das passagens semanais dos alunos para Juiz de Fora, celebra convênio com a UFJF após uma reunião de identificação de possibilidades mútuas e uma visita local de avaliação. Semestralmente, o município deposita um valor em conta própria da Fundação de Apoio e Desenvolvimento ao Ensino, Pesquisa e Extensão (FADEPE), com o objetivo de cobrir os custos administrativos do projeto. Um convênio com a Secretaria Estadual de Saúde garante uma bolsa mensal de R\$ 190,40 para os estagiários, durante os 2 meses de duração do IRMC. Os alunos são inseridos nos Programas de Saúde da Família (PSF) dos municípios onde o PSF existe. Onde tal não ocorre, a adoção do PSF é incentivada pela UFJF. Antes da partida, cada aluno recebe um pacote com as informações essenciais (linhas de ônibus, telefones dos coordenadores e preceptores, endereços úteis nos municípios de destino), uma carta de apresentação e formulários específicos para avaliação por parte da Secretaria de Saúde, preceptores locais e visitantes. Cada aluno deve, ainda, apresentar sua avaliação do estágio, no final do mesmo

PARTE II. Já integrada à sua Unidade Básica de Saúde (UBS), a estudante é chamada pela agente comunitária de saúde para visitar uma senhora que “está morrendo”. Sem a menor idéia de qual será o cenário, a estudante parte para a visita domiciliar, acompanhada pela agente.

3ª pergunta: quais os principais determinantes de uma visita domiciliar?

4ª pergunta: que materiais devem ser levados a uma visita domiciliar?

A visita domiciliar é um cenário com inúmeras particularidades, que levam a uma série de ações:

- Esclarecimento de quem solicita a visita e por que motivo (nada pior que chegar a um local e descobrir que sua presença não é bem vinda);
- Definição clara do endereço e de como lá chegar (ficar perdido é muito inadequado);
- Agendamento preciso do horário (os moradores não devem ser pegos de surpresa);
- Notificação a quem de direito (outros membros da UBS, atendente do consultório) do destino.

Ao partir para uma visita domiciliar, alguns materiais são importantes;

- Prontuário do paciente (ou partes pertinentes do mesmo);

- Lista de telefones de apoio (serviços de remoção, laboratórios, especialistas, hospitais, vigilância sanitária);
- Maleta com estetoscópio, esfigmomanômetro, oto-oftalmoscópio, martelo para reflexos, diapasão, lanterna, espátulas, fita métrica, termômetro, pilhas de reserva;
- Glicosímetro digital com lancetas e fitas dentro do prazo de validade;
- Luvas descartáveis para toque;
- Caneta, carbono, receituário comum e especial;
- Medicamentos indicados pela epidemiologia do local, com seringas, agulhas, garrote, algodão, e álcool para os injetáveis;
- Eletrocardiógrafo, sempre que possível (certifique-se de que haja papel termo-sensível suficiente).

A sequência entrevista/exame físico deve ser seguida tanto quanto possível. Não se esqueça de que você define o procedimento, mesmo que a família queira induzi-lo a uma sequência não conveniente. Identificar o cuidador principal (ou o interlocutor principal) e expor um plano claro de ação, antes de se retirar, são passos essenciais.

PARTE III. Ao chegar na residência, a aluna e a agente são recebidas pelo marido da paciente que, na sala de estar, relata que sua esposa, de 58 anos, é hipertensa, diabética e cega, submetendo-se a três sessões de hemodiálise por semana. Usa insulina NPH, hidroclorotiazida, captopril e nifedipina. A paciente está no quarto, enquanto isso.

5ª pergunta: é adequado conduzir uma entrevista preliminar sem a presença da paciente?

Muitas vezes, em vistas domiciliares, somos atendidos pelo cuidador. Conduzir uma entrevista preliminar com essa pessoa pode ser muito recomendável. A entrevista deve seguir a mesma sequência habitual, não havendo razão para omitir qualquer parte. Se houver a entrevista preliminar, é de toda importância que se peça ao paciente (se houver condições para tal) que, em suas próprias palavras, repita a história da doença atual (lembre-se que paciente e cuidador podem ter e muitas vezes têm agendas diferentes).

PARTE IV. A paciente está deitada, num quarto cujo piso está sujo pelos inúmeros episódios de vômito (apesar das baldadas tentativas do marido em limpá-lo). Ela relata estar se sentindo incrivelmente "tonta", com "o mundo rodando" e muito nauseada, desde que retornou para casa na véspera, após uma sessão de hemodiálise em que "correu tudo bem". Alega ainda que o menor movimento "piora tudo".

6ª pergunta: que síndrome temos aqui, e como abordá-la?

"Tonteira" é uma queixa muito freqüente, que pode ocorrer tanto num quadro de ansiedade aguda quanto num evento vascular comprometendo cerebelo, para não falar de doenças neurológicas degenerativas (paralisia supra-nuclear progressiva, por exemplo) e alterações metabólicas. Nossa estudante provavelmente foi exposta a:

- Uma aula teórica sobre a fisiologia do sistema vestibular;
- Uma aula prática de identificação do oitavo par craniano em neuroanatomia;
- Uma aula teórica sobre transtornos de ansiedade;
- Uma aula teórica (ou várias) sobre diabetes mellitus;
- Uma aula prática em que vários alunos, em conjunto, entrevistaram uma adolescente internada no HU por um episódio de cetoacidose diabética;
- Uma aula teórica sobre transtornos extra-piramidais;
- Uma aula prática em que vários alunos, em conjunto, entrevistaram

um senhor internado no HU para investigação de perda visual à direita. O diagnóstico foi meningioma retro-óptico. Incidentalmente, o senhor sofria de doença de Parkinson.

Como se vê, ela provavelmente nunca foi exposta à seguinte questão (nem na teoria, nem na prática): o que fazer quando você se defronta com uma pessoa que se queixa de "tonteira"?

Na verdade, com a estruturação curricular tradicional, em que disciplina tal questão se colocaria? Neurologia, cardiologia, psiquiatria, endocrinologia? E, mesmo que uma dessas especialidades tivesse proposto a pergunta (o que já seria louvável), que chance haveria dessa abordagem ser abrangente o suficiente para ser útil? Qual a chance de um endocrinologista recomendar otoscopia (a "tonteira" pode ser por rolha ceruminosa obstrutiva), ou um neurologista insistir na realização do eletrocardiograma (não poderia ser uma arritmia por uma síndrome de pré-excitação?)?

Nossa aluna precisa claramente de uma ferramenta que a oriente no raciocínio e guie a sequência de suas ações. A ferramenta precisa ser factível para o ambiente em que se encontra e capaz de permitir a tomada de decisões. É hora de conhecermos o "exame físico de abordagem" (EFA). Treinado nos laboratórios de habilidades clínicas (LHC) da FM-UFJF, o EFA conta com um "tronco principal", apresentado no número anterior desta revista, e "ramos" ou "galhos", que procuram atender a especificidade do caso em questão (aqui, uma senhora com "tonteira"). Veja como este EFA é apresentado nos LHC:

EXAME FÍSICO DE ABORDAGEM – O PACIENTE QUE SE SENTE TONTO PACIENTE DE PÉ

1 - Peso e estatura (IMC)**** avaliar marcha (a redução do movimento de braços é normalmente a primeira evidência de bradicinesia no parkinsonismo) e Romberg (o teste de Romberg diagnóstica ataxia). O diferencial entre ataxia sensitiva e cerebelar é conseguido pela potencialização dos olhos fechados. O diferencial entre lesão de vermis, hemisfério cerebelar ou vestibular unilateral é conseguido pelo eixo do desequilíbrio. Na histeria, o desequilíbrio é nos quadris e não nos tornozelos. Um Romberg positivo é sinal precoce de comprometimento de coluna posterior; HAERER AF. DeJong's – The Neurologic Examination. Lippincot. Fifth edition, 1992, p. 70, 395, 421). O teste da "puxada pelos ombros", se positivo a partir da segunda vez, pode revelar uma instabilidade postural precoce no parkinsonismo (ADLER CH; AHLSSKOG JE. Parkinson's Disease and Movement Disorders. Humana Press, 2000, p. 76).

PACIENTE SENTADO

- 2 - TA (axila direita)
- 3 - PA (MSE)
- 4 - Olhos **** pesquisa de nistagmo, evitando-se fazer muito depressa e, também, os extremos posicionais. Relatar a presença de nistagmo, a direção preferencial e o sentido do componente rápido. Todo nistagmo de direção predominantemente vertical deve desencadear uma avaliação do tronco cerebral. Diminuição do reflexo corneano é o sinal mais precoce de neurinoma do acústico (PATTEN, Neurological Differential Diagnosis. Springer, 2ª ed, 1996).
- 5 - Tireóide e linfonodos de cabeça e pescoço (nucais, retroauriculares, pré-auriculares, submandibulares, submentonianos, cervicais superiores, médios e inferiores, supra-claviculares).
- 6 - Boca **** pesquisa de paresia facial. Comprometimento de VII e VIII pares sugere processo expansivo ponto-cerebelar.
- 7 - Otoscopia **** testes de Rinne e Weber. Hipoacusia geralmente precede vertigem no neurinoma de acústico (PATTEN).

Rolha de cerumen pode ser a causa de grande desequilíbrio.

8 - Clarão pupilar.

9 - Pele e fâneros dos MMSS com palpação simultânea dos pulsos radiais**** palidez pode apontar para anemia, causa comum de "tonteira". O teste do indicador-polegar, ao revelar a "impedância digital", pode indicar a bradicinesia do parkinsonismo. O teste indicador-nariz é útil para ataxia. Todo paciente "tonto" deve ser submetido à determinação da glicemia capilar agora.

10 - Reflexo patelar****teste do sapateado para bradicinesia do parkinsonismo.

PACIENTE EM DECÚBITO DORSAL

11 - Pulsos, pele e fâneros dos MMII com pesquisa de edemas**** o teste calcanhar-joelho é útil para ataxia. Pesquisa de Babinski, propriocepção e sensibilidade vibratória.

12 - PA (MSD)**** aproveite esse momento para perceber se não há hiperventilação, como marcadora de ansiedade aguda, causa comum de "tonteira".

13 - Inspeção cervical.

14 - Ausculta cervical.

15 - Ausculta cardíaca (os 10 mandamentos)****em todo paciente "tonto" deve-se realizar ECG agora.

16 - Inspeção abdominal.

17 - Ausculta abdominal e pesquisa de tensão (palpação em faixas transversais).

18 - Percussão no ponto de Castell e palpação do baço.

19 - Palpação do fígado.

20 - Sigmóide.

21 - Ceco.

22 - Palpação abdominal geral.

PACIENTE SENTADO

23 - Ausculta respiratória e inspeção da pele do dorso **** manobra de Dix-Hallpike (FURMAN JM, CASS SP. Benign Paroxysmal Positional Vertigo, NEJM, 1999;341:1590-6). Hiperventilação forçada para tentar desencadear os sintomas. Após 1 minuto de pé, determinar PA sistólica e FC (se a PA sistólica tiver queda maior que 30 mmHg ou cair abaixo de 100 mmHg, com sintomas e FC não tiver aumento maior que 1/3 da basal ou ficar abaixo de 110/min, diagnostica-se disautonomia - ADLER). Se houver evidências de disautonomia mas o teste for negativo, repetir em 5 minutos. A aplicação de uma ferramenta para diagnóstico de transtorno de ansiedade, como o PRIME-MD, pode ser apropriada agora (SPITZER et al. Prime-MD. JAMA 1999;282:1737-44).

FUNDAMENTAÇÃO

- Em todo paciente "tonto" é útil, com base na entrevista, fazer a classificação de acordo com as categorias de Drachman (DRACHMAN D A. Clinical Crossroads. JAMA, 1998; 280:2111-8): Tipo 1 (vertigem verdadeira) a apontar para um distúrbio vestibular periférico ou central; Tipo 2 (pré-síncope), exigindo a investigação do ritmo cardíaco, hipotensão postural e hipoglicemia; Tipo 3 (desequilíbrio), ligado a alterações na motricidade, com prejuízo da marcha, e, geralmente, levando a um diagnóstico diferencial neurológico; Tipo 4 ("cabeça-oca"), a exigir uma investigação de distúrbios psiquiátricos.

- Uma vez diagnosticada uma síndrome vestibular aguda (tonteira do tipo 1), é importante descartar um AVC cerebelar inferior (idade, cefaléia, e fatores de risco vascular são os dados essenciais. Às vezes só a neuroimagem define). (HOTSON JR, BALOH R W. Acute Vestibular Syndrome. NEJM, 1998; 339:680-5).

- Uma vez diagnosticada uma síndrome vestibular aguda, a caracterização da vertigem quanto à duração e fatores

desencadeantes abre o diferencial. (BALOH RW. Vertigo. Lancet, 1998;352:1841-6).

- O comprometimento de nervos cranianos ou algum sinal de envolvimento de tratos córtico-espinais obrigam a pesquisar AVC de tronco cerebral e esclerose múltipla. Neuroimagem é essencial nesse contexto.

- Ao se chegar ao diagnóstico de vertigem periférica, os dois diagnósticos mais frequentes, por ordem, são: vertigem paroxística posicional benigna e neurite vestibular aguda, a segunda podendo se beneficiar do uso de corticóides (Strupp M. et al. Methylprednisolone, valacyclovir, or the combination for vestibular neuritis. NEJM 2004;351:354-361).

- Se o diagnóstico é vertigem paroxística posicional benigna, a manobra de Epley deve ser tentada (FURMAN JM, CASS SP. Benign Paroxysmal Positional Vertigo. NEJM 1999;341:1590-1596). Essa manobra é eficaz e pode ser executada pelo generalista (FROEHLING et al. Mayo Clinic Proceedings, 2000;75:695-700)

PARTE V. O EFA é notável por nistagmo horizontal bastante evidente. PA 130X80 mmHg, com glicemia capilar normal. Após explicação adequada sobre o que aconteceria, a estudante realizou a manobra de Dix-Hallpike, a qual desencadeou piora dos vômitos e da vertigem, com manutenção do nistagmo. A despeito do aviso prévio do que se tratava, a paciente solicitou com insistência que a manobra fosse interrompida. Ao contrário, a estudante prosseguiu com a manobra de Epley, desta feita com grande espanto da paciente: a "tonteira" havia passado; o nistagmo cederia; a náusea desaparecera. Com explicação complementar sobre o ocorrido e orientação sobre a manutenção da cabeça elevada a cerca de 45° pelas 48 horas subsequentes, a acadêmica retornou à UBS, acompanhada por uma agente agora estupefata. Nada foi prescrito (além do reforço da necessidade da paciente manter sua medicação habitual).

7ª pergunta: qual foi o diagnóstico?

8ª pergunta: não se precisa fazer mais nada?

O diagnóstico foi vertigem paroxística posicional benigna (VPPB), a causa mais comum de vertigem periférica aguda. Trata-se de uma situação de diagnóstico essencialmente clínico e conduta baseada na manobra de reposicionamento de Epley.

Orientação para realização da manobra se o quadro recidivar, e uma consulta de acompanhamento, são mandatórias.

PARTE VI. Numa visita domiciliar, semanas após, a paciente estava assintomática e muito grata.

9ª pergunta: que lição fica?

A presença de estudantes nas UBS dos municípios atendidos pelo IRMC é uma realidade com vários desdobramentos:

- As comunidades atendidas (notadamente as historicamente negligenciadas, como as rurais) podem usufruir de ações cientificamente embasadas que reproduzem o estado da arte. Só em 2003 os estagiários do IRMC participaram de 82.875 consultas ambulatoriais.

- Os preceptores locais, a par de sua indiscutível contribuição para a formação profissional dos estagiários, têm contato com algumas abordagens ainda não repassadas aos diversos níveis de atendimento (por ainda estarem emergindo das pesquisas clínicas). Como muitos preceptores locais são ex-alunos da FM-UFJF, a integração proporcionada é como uma lufada de ar fresco numa rotina profissional que pode ser desgastante.

- O aumento da resolutividade ajuda na consolidação do processo de municipalização da saúde e reforça a aceitação do PSF.

- A prática comunitária é essencial para um curso excessivamente hospitalocêntrico, permitindo que os alunos experimentem as

incertezas de uma prática médica geral, respeitem os determinantes locais, conheçam a hierarquização e as limitações do Sistema Único de Saúde (SUS) e reconheçam a importância da dimensão humanística de sua formação.

- A definição da especialidade a seguir pode ser muito influenciada (e mesmo radicalmente mudada) pelo que ocorrer neste ambiente, em que os desafios se aproximam muito mais do mundo real que todas as provas feitas até então e todas as ações desenvolvidas sob a proteção completa de serviços especializados com seu pessoal super-qualificado.

- Medicina geral comunitária passa a ser vista como uma especialidade em pé de igualdade com todas as outras, a exigir um saber próprio desenvolvido em suas especializações, residências, mestrados e doutorados.

Dificuldades existem, e não são poucas. Basta lembrar a própria resistência dos alunos nos primeiros tempos de implantação do IRMC. Muitas das dificuldades são facilmente esperadas, e tendem a ser tão mais sérias quanto mais a graduação se compartimentaliza e pauta suas ações sob a égide de especialidades bem definidas, criando um guarda-chuva protetor para os

alunos, confortável e ilusório. Essa aluna fez uma diferença, e a fez com uma prática coerente, cientificamente embasada, culturalmente sensível, e com ótimo custo-benefício (Bastos RR *et al.* Quem está tonto? O custo-benefício de ferramentas para a tomada de decisões. HU Revista, 2001;27:309-311). Tal aconteceu, no entanto, em virtude não só da existência do IRMC, proporcionando a necessidade, como de uma metodologia própria, os LHC. O desenvolvimento de estratégias didáticas sensíveis aos desafios que os alunos efetivamente vão enfrentar deve ser a mola propulsora de ações docentes verdadeiramente engajadas.

SUGIRO QUE VOCÊ "TRABALHE"

AS DECISÕES CLÍNICAS DENTRO DA SEQUÊNCIA

- Leia cada parte e as perguntas que a acompanham. Tente responder as perguntas.
- Evite ler as respostas.
- Ao chegar ao final das partes, esquematize o que entendeu do caso.
- Leia cada parte, novamente, agora conferindo as respostas.
- Faça as leituras complementares sugeridas em algumas respostas.

LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO - TÉCNICAS DE COLETAS E ASPECTOS DIAGNÓSTICOS

Carlos Eduardo Amaral Pereira da SILVA, Flávio José Barbosa LEITE, Thiago Cardoso VALE, Nathália Silva BAPTISTA,
Bruno de Magalhães Barbosa LEITE

Universidade Federal de Juiz de Fora - Hospital Monte Sinai - Acadêmico do terceiro período de Medicina da UNIPAC

RESUMO

O presente trabalho objetiva avaliar os aspectos técnicos da coleta do líquido cefalorraquidiano, as vantagens e desvantagens que norteiam a escolha da técnica, assim como suas principais indicações na prática neurológica atual, além da interpretação dos achados.

PALAVRAS-CHAVE

líquido cefalorraquidiano, punção espinhal, diagnóstico.

INTRODUÇÃO

O líquido cefalorraquidiano (LCR) banha todo o sistema nervoso central (SNC).³ Apresenta funções de suporte físico, proteção, excreção e serve como meio de transporte, principalmente no sistema hipotálamo-hipofisário.³ A sua composição é controlada pelas barreiras hematoencefálica (BHE) e hematolíquórica. Por se encontrar intimamente relacionado com o SNC, sua análise torna-se útil na avaliação da maioria das patologias neurológicas.³ Se, inicialmente, os estudos de celularidade e bioquímica do LCR apresentavam valor, atualmente, somam-se a estes as análises imunológicas e de biologia celular.^{3,13}

Além do diagnóstico, a análise do LCR permite o estadiamento e o seguimento de processos vasculares, infecciosos, inflamatórios e neoplásicos que acometem, direta ou indiretamente, o SNC. Através da punção líquórica é possível, também, a administração intra-tecal de quimioterápicos, tanto para tratamento de tumores primários ou metastáticos do SNC, como para a profilaxia do envolvimento neurológico de tumores sistêmicos.⁸

PROCEDIMENTOS TÉCNICOS ENVOLVIDOS NA COLETA DA AMOSTRA DE LCR

Existem quatro vias clássicas para coleta de amostra de LCR para exame laboratorial: lombar, suboccipital, ventricular e cervical lateral. As mais utilizadas na rotina de neurodiagnóstico são a lombar, ao nível do fundo do saco dural, e a suboccipital ou cisternal, ao nível da cisterna magna.^{3,12}

A punção ventricular é sempre um procedimento neurocirúrgico, não é o local de escolha para coleta de LCR. É realizada principalmente em crianças com fontanelas abertas, em pacientes neurocirúrgicos ou com derivação ventricular.³

No Brasil, a coleta para exame de LCR tem sido feita preferencialmente por via suboccipital.¹² Essa preferência se deve às seguintes vantagens: (a) não é descrita a ocorrência de cefaléia pós-punção;¹² (b) eventuais alterações osteoarticulares de coluna cervical interferem muito pouco no ato de punção, mesmo em pessoas obesas e/ou idosas;¹² (c) para profissionais treina-

dos, é procedimento relativamente simples e rápido;¹² (d) haveria menor risco de herniação de estruturas do SNC em casos de hipertensão intracraniana não-comunicante.¹²

A utilização da via lombar apresenta as seguintes vantagens: (a) não há risco de lesão vascular grave, ao contrário do que pode ocorrer na punção cisternal, especialmente com o envolvimento da artéria cerebelar pósterio-inferior e de seus ramos; (b) pode-se diagnosticar com maior acurácia patologias que acometem exclusiva ou preferencialmente estruturas abaixo da cisterna magna; (c) a possibilidade de detecção de células neoplásicas ao exame de LCR, mesmo em processos que acometem estruturas acima da cisterna magna, é significativamente mais elevada; (d) a capacidade discriminatória no diagnóstico de processos inflamatórios e/ou infecciosos crônicos, especialmente em doenças desmielinizantes, é substancialmente maior, devido à concentração protéica ser 30% superior àquela observada no LCR cisternal, inclusive no que tange às globulinas gama; (e) os testes imunológicos, especialmente aqueles que utilizam técnicas mais refinadas e atuais, têm sido padronizados para amostras obtidas da região lombar.¹²

Na ausência de exames de imagem como a Tomografia Computadorizada de Crânio e diante de uma suspeita clínica de hipertensão intracraniana, preconiza-se a utilização da punção suboccipital. Já a punção lombar está contra-indicada, pois o risco de herniação tonsilar com conseqüente compressão bulbar é maior, sendo indicada preferencialmente em casos de suspeita de processo medular, uma vez que, nesses casos, quando a punção é realizada em nível suboccipital, o LCR pode apresentar-se sem alterações.^{2,3,8}

TÉCNICA DA PUNÇÃO LOMBAR

- 1 - Paciente em decúbito lateral, flexão dos joelhos em direção ao tórax (posição fetal).³
- 2 - Identificação da crista ilíaca superior (ponto de reparo). A linha média é obtida palpando-se os processos espinhosos.³
- 3 - Uma linha perpendicular ao plano da maca, passando pela crista ilíaca superior, intersecta habitualmente o espaço L3-L4. Espaços seguros para punção lombar: L2-L3; L3-L4; L4-L5.³
- 4 - Assepsia e anti-sepsia cuidadosa da pele.³
- 5 - Botão anestésico em pele e subcutâneo com xilocaína 2% sem vasoconstritor.³
- 6 - Toda punção deve ser realizada com agulha tipo Quincke de calibres finos 7 ou 8 (20 ou 22) com mandril. Certifique-se de que o mandril completa totalmente a agulha e de que esta desliza corretamente no seu mandril. A utilização de agulhas ditas atraumáticas ou em ponta de lápis, sejam os modelos de Sprotte ou de Withacre, é recomendada, sobretudo, em pacientes que apresentam maior risco de cefaléia pós-punção.¹² Seu uso, entretanto,

(b) pela dificuldade de manejo e pelo risco de perfurar a dura-máter com a agulha guia; (c) pela falta de evidência objetiva quanto à sua eficácia nas punções lombares para diagnóstico.^{3,12}

7 - Introdução da agulha à meia distância do espaço entre os processos espinhosos das vértebras. A agulha é direcionada rostralmente para cicatriz umbilical com angulação de aproximadamente 10 a 15 graus, sem desvio lateral.³

8 - Se a agulha tocar em osso, deve ser retirada até subcutâneo e reintroduzida com angulação maior ou menor à inicial.³

9 - Uma agulha bem direcionada desliza facilmente através dos tecidos, sentindo-se uma resistência firme no ligamento amarelo, seguida de uma leve resistência quando ultrapassa a dura-máter e aracnóide. A agulha deve progredir sempre com o mandril no seu interior, introduzido completamente.³

10 - Retirando-se o mandril, o LCR começa a escoar. Se isso não ocorrer, estando-se no espaço subaracnóideo, uma raiz ou filamento da dura-máter pode estar obstruindo a agulha. A agulha deve ser rodada a mais ou menos 90 graus.³

11 - Mede-se a pressão intra-raquiana com manômetro (mm de H₂O).³ As pressões do LCR variam com a posição do indivíduo. Em decúbito lateral, a pressão independe do local da punção, mantendo-se constante entre 50 e 200 mm de H₂O.¹

12 - Na punção lombar, deve-se evitar a aspiração do LCR, para que não haja lesão de raízes presentes no fundo de saco dural.³

13 - Após coleta do LCR, a agulha é retirada com ou sem a introdução do mandril.³

14 - Não há embasamento científico para o valor do repouso após a punção lombar. Recomenda-se habitualmente, porém, que os pacientes permaneçam em repouso por algumas horas e que bebam muito líquido. Cabe ressaltar que aproximadamente 10% das pessoas, mesmo com todos estes cuidados, poderão apresentar cefaléia.^{3,4,5,12}

Após a coleta do LCR, podem ocorrer, além da cefaléia, parestesia passageira nos membros inferiores, dor no local da punção e, excepcionalmente, infecção no sítio de punção.¹²

TÉCNICA DA PUNÇÃO SUBOCCIPITAL

1 - Paciente em decúbito lateral, flexão dos joelhos em direção ao tórax. Flexão do queixo em direção ao pescoço, sem desvios laterais, com o uso de travesseiro.³

2 - Palpação da borda inferior do osso occipital (ponto de reparo). A linha média é obtida palpando-se o processo espinhoso de C7 (vértebra mais proeminente).³

3 - Assepsia e anti-sepsia cuidadosa da pele.³

4 - Toda punção deve ser realizada com agulha calibres 7 ou 8 (20 ou 22) com mandril. Certifique-se de que o mandril completa totalmente a agulha e que esta desliza corretamente no seu mandril.³

5 - Introdução da agulha na linha média, ao nível da borda inferior do osso occipital. A agulha é direcionada rostralmente para glabella.³

6 - Se a agulha tocar em osso, pode ser redirecionada em planos profundos. A agulha deve progredir sempre com o mandril no seu interior, introduzido completamente.³

7 - Ao nível suboccipital, os planos profundos não são percebidos durante a introdução da agulha, assim como também não se sente quando a dura-máter é ultrapassada. A agulha desliza facilmente através dos tecidos, inicialmente bastante "frouxa"; quando a dura-máter é ultrapassada, torna-se fixa, ou seja, não balança e não muda de posição quando solta.³

8 - Retirando-se o mandril, o LCR começa a escoar.³

9 - Mede-se a pressão intracraniana com manômetro (mm de H₂O).³

10 - Na punção suboccipital, o LCR pode ser aspirado lentamente.³

11 - Após coleta do LCR, a agulha é retirada com ou sem a introdução do mandril.³

DIFICULDADES E COMPLICAÇÕES DA PUNÇÃO LIQUÓRICA

A causa mais comum de dificuldade em colher LCR é a presença de osteófitos, principalmente na punção lombar. Podem ainda ser listadas malformações da coluna vertebral, escolioses ou lordoses extremas, malformações occipito-vertebrais e agitação psicomotora que é, inclusive, uma contra-indicação à punção líquórica.^{2,8} Pode ocorrer do espaço subaracnóideo ser atingido e não haver a saída de LCR (punção branca). Essa situação pode ocorrer nas aracnoidites, nas hipotensões líquóricas e no preenchimento do fundo de saco lombar ou da cisterna magna por um processo expansivo, tipo neoplasia, cisto ou granuloma.⁸

As complicações mais comuns da punção líquórica são: cefaléia, herniação do úncus, compressão medular, hemorragia subaracnóide, dor lombar, cisto epidermóide e meningite. Especificamente para a punção suboccipital, são descritas, mais raramente, complicações com dano neurológico tais como: lesão do centro respiratório, cardíaco e hemorragia no espaço subaracnóide.^{3,12}

TERMO DE CONSENTIMENTO ESCLARECIDO

O Departamento Científico de LCR da Academia Brasileira de Neurologia recomenda a adoção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido como procedimento prévio à punção para coleta de LCR, tendo como finalidade o adequado esclarecimento dos pacientes quanto aos riscos do procedimento e às medidas de prevenção de complicações do exame.¹²

QUANTIDADE DE LCR COLETADO

Em geral, são coletados 10-15 ml de LCR para fins de diagnóstico. Devem ser consideradas, no momento da coleta, as análises a serem solicitadas no LCR. Para um LCR completo (glicose, proteína, citologia global e diferencial), o mínimo necessário é de 3 ml. Para eletroforese de proteínas, o mínimo exigido é de 5 ml. Para reações imunológicas, o mínimo é de 2 ml e para exame bacterioscópico direto e culturas (coletadas em tubo apropriado com ágar chocolate), 2 ml. Especialmente para as pesquisas diretas de BAAR, fungos e células neoplásicas são necessários de 5 ml a 10 ml. Além disso, coletas seriadas, até três, aumentam a sensibilidade das pesquisas.³

INDICAÇÕES E CONTRA-INDICAÇÕES DO EXAME LIQUÓRICO

A análise do LCR pode ser útil na avaliação de uma grande variedade de patologias neurológicas de origem inflamatória, infecciosa, hemorrágica ou degenerativa do SNC e periférico. A punção líquórica pode ser indicada tanto para fins diagnósticos como terapêuticos. Sempre se deve considerar o risco/benefício para cada paciente. A suspeita de meningite bacteriana aguda é a única indicação de emergência para realização de uma punção líquórica.³

As principais indicações terapêuticas são:

- Pseudotumores cerebrais;
- Antibióticos intra-tecais;
- Quimioterápicos intra-tecais.

As principais indicações diagnósticas do exame líquórico estão assinaladas no Quadro 1.^{3,7,8}

As contra-indicações são todas relativas, servindo inclusive para nortear a escolha do local de punção. As principais são: hipertensão intracraniana, presença de infecções cutâneas, abscesso epidural, distúrbios de coagulação e compressão medular.^{3,13}

Não há preparo específico para o exame do LCR. O paciente pode alimentar-se normalmente e não deve estar fazendo uso de medicação anticoagulante ou de drogas que interfiram na coagulação sanguínea. A sedação está indicada naqueles pacientes extremamente agitados, mas pode ser realizada em todos aqueles que o desejarem. Naqueles indivi-

Quadro 1

Indicações do exame de LCR, segundo a AAN⁴

Processos infecciosos do SNC e seus envoltórios
Processos granulomatosos com imagem inespecífica
Processos desmielinizantes
Leucemias e linfomas (estadiamento e tratamento)
Imunodeficiências
Processos infecciosos com foco não identificado
Hemorragia subaracnóideia após Tomografia Computadorizada de Crânio normal

Tabela 1

Valores de referência do exame líquórico

Pressão inicial	5-20 cm H ₂ O (<i>decúbito lateral</i>)
Aspecto macroscópico	Límpido, cristalino, incolor, inodoro, com aspecto água de rocha.
Número de células (Citometria)	CITOMETRIA
	Adultos
	Até 5 leucócitos/mm ³ 0 hemácias/mm ³
	Recém-nascidos
	Até 30 leucócitos/mm ³ 0 hemácias/mm ³
	1 mês a 1 ano
	Até 10 leucócitos/mm ³ 0 hemácias/mm ³
	1 ano a 4 anos
	Até 8 leucócitos/mm ³ 0 hemácias/mm ³
	Acima de 5 anos
	Até 5 leucócitos/mm ³ 0 hemácias/mm ³
Perfil celular (Citologia)	Linfócitos (50-70%) e monócitos (30-50%); Polimorfonucleares: adultos (2%), crianças (10%); Mononucleares: adultos (98%), crianças (90%).
Proteínas	< 7 dias até 120 mg/dl 2 ^a 4 ^a semana até 80 mg/dl 2 ^o mês até 60mg/dl 3 ^o mês até 50 mg/dl 4 ^o - 6 ^o mês até 40 mg/dl
	Ventricular: 5-15 mg/dl Cisternal: 15-25 mg/dl Lombar: 15-45 mg/dl Neonatos: até 150 mg/dl Prematuros: até 500 mg/dl
Glicose	2/3 da glicemia
Cloretos	680-750 mEq/L
Lactato	9-19 mg/dl
Uréia	Até 40 mg/dl
Dehidrogenase Láctica (DHL)	Até 35 UI/L
Transaminase Glutâmica Oxalacética (TGO)	Até 10 UI/L
Adenosina Deaminase (ADA)	Até 4,5 UI/L

duos sob tratamento anticoagulante, o médico deve estar atento para o risco de sangramento decorrente da punção e para a real necessidade desta.¹

ASPECTOS NORMAIS DO LCR

Ressaltam-se na Tabela 1 os valores de referência do exame líquórico.

ASPECTOS ANORMAIS DO LCR

Pressão: A determinação das pressões inicial (PI) e final (PF) do LCR permite o diagnóstico de estados hipertensivos e de hipotensão do SNC, bem como o estudo da permeabilidade do canal raquimedular e dos sistemas intracranianos de drenagem venosa.⁸

A Tabela 2 relaciona as causas mais frequentes de alterações na pressão líquórica.^{8,11}

QUOCIENTES RAQUIDIANOS: São relações entre as PI e PF e o volume (V) de LCR retirado

Tabela 2

Causas mais frequentes de hipertensão ou hipotensão líquóricas

Hipertensão líquórica	Hipotensão líquórica
Processos expansivos intracranianos	Fístula líquórica
Aumento do fluxo sanguíneo cerebral	Obstrução do canal raquimedular
Manobra de Valsalva	Ocupação da cisterna magna
Obstrução da veia cava superior	Hipercapnia
Aumento da pressão intra-torácica	
Agitação psicomotora	
Choro	

que permitem caracterizar um eventual estado líquórico hipertensivo.⁸

Habitualmente, dois quocientes são utilizados: quociente raquidiano de Ayala (Qr) e quociente raquidiano diferencial (Qrd). Em condições normais, o valor do Qr é de 3,0 a 7,0 e do Qrd 5 a 35% do Qr. Nos estados hipertensivos por aumento do volume de LCR, o Qr tende a ser maior que 7,0 e, quando há hipertensão líquórica por processo expansivo intracraniano, o Qr tende a ser menor que 3,0. O comportamento do Qrd é o inverso ao do Qr. Juntamente com os quocientes, conhecendo-se os valores da PI e da PF após a retirada de 7 ml de LCR, pode-se estabelecer o índice de pressão (IP), que em condições normais situa-se abaixo de 60%.^{8,11}

Na Tabela 3 encontram-se as fórmulas para cálculo destes quocientes e índice.

Tabela 3

Quocientes raquidianos e índice de pressão

$Qr = (PF \times V) / PI$ (3,0 - 7,0)	> 7,0 hipertensão tipo meningite (aumento do volume do LCR) < 3,0 hipertensão tipo tumor (processo expansivo intracraniano)
$Qrd = (PI-PF) / V$ (5-35% do Qr)	hipertensão tipo meningite hipertensão tipo tumor
Queckenstedt (Q) (dobro da PI)	Quanto mais intenso for o bloqueio, mais o valor do Q se aproxima do valor da PI, chegando a zero se o bloqueio for total.
$IP = [(PI-PF) / Pi] \times 100$ < 60%	> 60% bloqueios cervicais ou torácicos altos; quanto mais distal for o bloqueio, maior será o índice de pressão.

Glicose: A hipoglicorria ocorre em situações onde haja aumento do consumo (glicólise) pelo SNC ou alterações nos mecanismos de passagem da glicose do soro para o LCR. É um dado importante no diagnóstico das meningites bacteriana, tuberculosa e fúngica, nas quais encontramos geralmente valores baixos a muito baixos devido à glicólise que ocorre pela intensa atividade das células polimorfonucleares.⁸ Já nas meningites virais, os níveis variam de normais a discretamente baixos. Outras doenças que cursam com níveis diminuídos são

Quadro 2

Causas de Hipoglicorria

- Meningite bacteriana
- Meningite tuberculosa
- Meningite por fungos
- Carcinomatose meníngea
- Sarcoidose
- Hemorragia subaracnóide
- Hipoglicemia sistêmica

Macroscopia: O LCR opalescente ou turvo é resultante do aumento de bactérias, fungos, hemácias e leucócitos.³

Microscopia: O aumento do número de leucócitos é denominado pleocitose e está relacionado à vigência de um processo inflamatório líquórico. A quantidade de células ou o tipo celular encontrado e/ou predominante pode determinar o tempo de evolução da patologia e o agente ou grupo de agentes causais. É preciso reafirmar que somente a análise do comportamento citológico não é suficiente para se fechar um diagnóstico, sendo necessária, no mínimo, a determinação dos parâmetros bioquímicos.^{8,11}

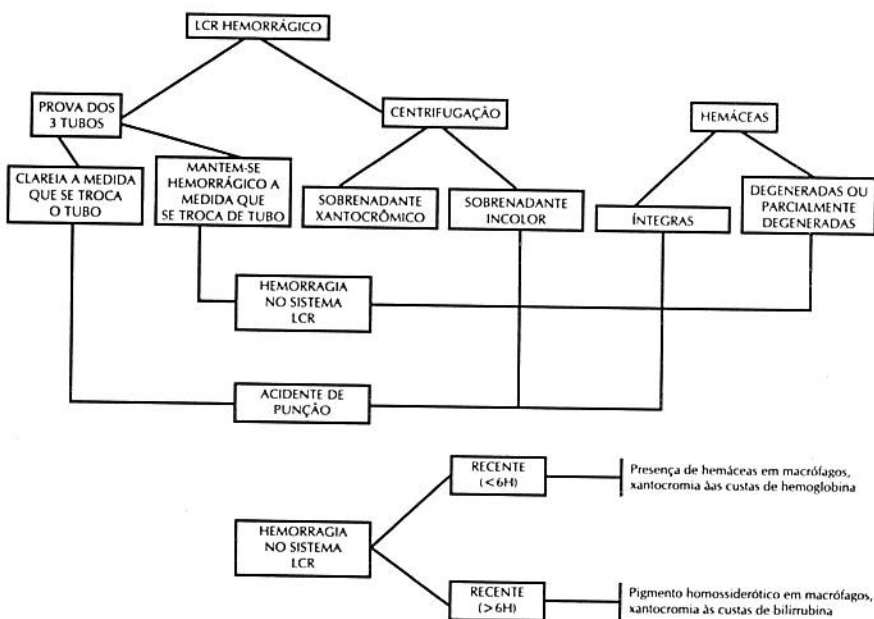
O encontro de determinados tipos celulares caracteriza certos grupos de patologias. Por exemplo, o predomínio de polimorfonucleares neutrófilos está, habitualmente, relacionado a meningites bacterianas, enquanto que o encontro de eosinófilos no LCR pode indicar a vigência de processos infecciosos parasitários, como a neurocisticercose ou a neuroesquistossomose.⁸

A presença de hemácias no LCR indica a ocorrência de hemorragia, que pode ter ocorrido no momento da punção (acidente de punção) ou ser devido a um processo hemorrágico que atingiu o sistema LCR. Na Figura 1 são listados alguns passos na diferenciação entre as duas causas de LCR hemorrágico. Devido à ruptura vascular, existe, além de hemácias, aumento do número de leucócitos, na proporção de 1 leucócito para cada 500 a 700 hemácias, e aumento da proteinorraquia, 1 mg para cada 500 hemácias.⁸ O diagnóstico diferencial entre as duas causas de LCR hemorrágico é realizado através da prova dos 3 tubos (Prova de Tuffier Millian), cujo aspecto na hemorragia é uniforme e no acidente de punção tende a clarear a cada tubo. A presença de coágulo nos acidentes de punção, o aspecto do sobrenadante após centrifugação, que nas hemorragias se apresenta xantocrômico, enquanto nos acidentes é limpo ou incolor, também auxiliam no diagnóstico diferencial.^{3,8}

Cloro: Cada vez menos valorizada, a dosagem de cloretos pode ser útil nas meningites e meningoencefalites, onde há hipoclorria.^{8,11}

Figura 1

Diferenciação de LCR hemorrágico (Acidente de punção x hemorragia no sistema LCR)



neoplasias com comprometimento meníngeo, sarcoidose, hemorragia subaracnóide (devido a um transtorno na entrada de glicose do plasma para o sistema LCR) e hipoglicemia sistêmica (Quadro 2). Níveis elevados de glicose no LCR não possuem significado clínico, refletindo aumento dos níveis da glicemia sistêmica. Acidentes de punção podem, ocasionalmente, causar aumento da glicose no LCR.^{3,8,11}

É importante frisar que o hemograma completo, assim como a glicemia, deve ser realizado objetivando obter um parâmetro para a análise líquórica.

Lactato: Os níveis de lactato no LCR não dependem de sua concentração sanguínea. O aumento da sua concentração líquórica está relacionado ao aumento do metabolismo anaeróbico da glicose e à acidose tecidual e, atualmente, tem sido utilizado no diagnóstico diferencial entre os processos infecciosos bacterianos e virais.^{8,11}

Proteína: No LCR normal, 80% do teor protéico é transudato do plasma e os 20% restantes, sintetizados no SNC. O aumento

Tabela 4

Valores de referência das frações protéicas do LCR

Frações protéicas no LCR normal	Valores de referência (% da proteinorraquia normal)
Pré-albumina	3 - 7
Albumina	45 - 70
a ₁ globulina	3 - 7
a ₂ globulina	5 - 11
b globulina	6 - 13
t globulina	4 - 10
g globulina	5 - 12

da proteinorraquia ocorre: por passagem proporcional através da BHE num paciente que apresenta hiperproteinemia; por transudação anormal de proteínas séricas devido ou à ruptura da BHE, como nas meningites bacterianas agudas, ou à imaturidade da BHE, como nos recém-nascidos; na produção intratecal de imunoglobulinas; ou pela combinação de ambos os fatores. Portanto, as alterações do perfil protéico estão relacionadas ou ao comprometimento da BHE ou à síntese intratecal de imunoglobulinas. Na Tabela 4 encontram-se os valores de referência das frações protéicas encontradas no LCR normal.^{8,11}

Cerca de 50% da concentração protéica no LCR é albumina e o maior contingente de imunoglobulina é formado por IgG. As frações pré-albumina ou transtirretina e tau (t) globulina são características do LCR. Assim, nos perfis protéicos misto e sérico, a concentração dessas frações é baixa no primeiro e está ausente no segundo. O encontro dessas frações protéicas em secreção nasal indica a presença de fístula liquórica.⁸

Além das frações já citadas, outras proteínas são especificamente sintetizadas pelo SNC, como a proteína 14-3-3, utilizada no diagnóstico da doença de Creutzfeld-Jacob; a proteína Tau, derivada de axônio; a enolase específica de neurônio; a proteína S-100 b, derivada da glia; a cistatina C, proteína derivada das meninges e a proteína básica de mielina. Essas proteínas são específicas do SNC, mas inespecíficas para determinar sítios de lesão. Por exemplo, o aumento dos níveis de proteína básica de mielina, pode traduzir qualquer processo degenerativo, não sendo específico para esclerose múltipla.⁸

Os níveis protéicos podem estar diminuídos em crianças entre 6 meses e 2 anos de idade e em condições associadas a um turnover aumentado, como acontece nas punções com remoção de grandes volumes, traumas com perda liquórica e aumento da pressão intracraniana³.

Imunoglobulinas: Assim como a grande maioria das proteínas, as imunoglobulinas presentes no LCR são provenientes do soro (Tabela 5). Do ponto de vista diagnóstico, o importante é determinar se as imunoglobulinas encontradas no LCR são sintetizadas no SNC ou derivam do soro. Nessa determinação, alguns métodos podem ser utilizados, mas sempre se deve levar em conta os níveis de imunoglobulinas no soro e o estado da BHE.^{7,8}

A Tabela 6 Mostra a resposta humoral de algumas patologias que acometem o SNC.^{7,8}

Marcadores tumorais: A determinação de alguns marcadores tumorais no LCR permite o diagnóstico do envolvimento do SNC por pro-

Tabela 5

Valores de referência das imunoglobulinas do LCR

Imunoglobulinas presentes no LCR	Valores de referência
IgA	0,03 - 0,3 mg/dl
IgG	0,3 - 3,0 mg/dl
IgM	0,01 - 0,1 mg/dl

Tabela 6:Resposta humoral frente a algumas patologias do Sistema Nervoso (seg. Relber, 2001)¹²

Ausência de IgA, IgG e IgM	Meningite bacteriana, encefalite viral (início), polirradiculite
Predomínio de IgG	Esclerose múltipla, neurosífilis, encefalopatia crônica pelo HIV
Predomínio de IgA	Neurotuberculose, abscesso cerebral, adrenoleucodistrofia
Predomínio de IgM	Doença de Lyme, caxumba, Linfoma Não-Hodgkin
Presença de IgA, IgM e IgG	Infecções oportunistas

cessos tumorais neoplásicos sistêmicos. Vale lembrar que a sensibilidade e a especificidade deixam a desejar e a sua presença só deve ter valor diagnóstico em indivíduos que apresentem sintomatologia neurológica.

Na Tabela 7 estão relacionados alguns marcadores mais freqüentemente encontrados no LCR.⁸

Existem ainda outras avaliações liquóricas assinaladas na Tabela 8.

Tabela 7

Marcadores tumorais

Marcador	Indicação
a feto proteína	Tumores de células germinativas e tumores da pineal
b ₂ microglobulina	Linfomas
Antígeno Carcinoembrionário (CEA)	Vários carcinomas (não específico para tumor de cólon)
Anticorpo anti-célula de Purkinje	Carcinomas ginecológicos ou de mama
Anticorpo anti nuclear neuronal tipo I e II	Carcinomas ginecológicos ou de mama e pulmonar de pequenas células
Gonadotrofina coriônica	Carcinomas de testículos ou tumores germinativos extra-gonadais, teratomas
Citoqueratina 18	Carcinoma de mama
Quociente de Albumina (Alb) Alb_{LCR} / Alb_{SORO}	Permite avaliação da integridade da BHE. Alterações ocorrem quando há aumento da síntese intratecal de IgA, IgG, IgM como nos processos infecciosos e inflamatórios do SNC.
Eletroforese de Proteínas	Bandas oligoclonais presentes em 90% dos pacientes com Esclerose Múltipla, em processos infecciosos subagudos ou crônicos do SNC, tais como a panencefalite esclerosante subaguda pós-sarampo, a neurosífilis e as encefalopatias virais causadas pelo HIV.
Dehidrogenase Láctica (DHL) e Transaminase Glutâmica Oxalacética (TGO)	Aumentadas em períodos pós-convulsivos, nas necroses de parênquima cerebral, no envolvimento neurológico pelo HIV.
Adenosina Deaminase (ADA)	Está relacionada à ocorrência de processos inflamatórios, pois sinaliza o aumento da atividade celular. Nos processos infecciosos subagudos, sobretudo na meningoencefalite tuberculosa, o aumento da atividade enzimática da ADA é geralmente observado.

	Bacteriana aguda	Viral	Crônica	Tuberculósica	Fúngica
Pressão (mm/H ₂ O)	Normal/aumentada	Normal/aumentada	Normal/aumentada	Normal/aumentada	Normal/aumentada
Aspecto	Turvo/purulento	Límpido/turvo	Límpido/turvo	Límpido/turvo	Límpido/turvo
Cor	Branco	Incolor	Incolor/branco	Incolor/leitoso com filamentos protéicos sobrenadantes	Incolor/branco
Citologia (células/mm ³)	> 1000	500 - 1000	100-500	150-500	Aumentada
Predomínio	Neutrófilos	Linfócitos e monócitos	Linfócitos	Linfócitos e monócitos	Linfócitos e monócitos
Glicose (mg/dl)	Diminuída	Normal	Normal/diminuída	Normal/diminuída	Moderadamente diminuída
Proteínas (mg/dl) Lumbar Puncture	Muito aumentada	Normal/aumentada	Normal/aumentada	Aumentada	Aumentada
Cultura (% de positividade) ⁸	70-85	50	-	50-80	25-50

LCR NAS NEUROINFECÇÕES

O diagnóstico de processos infecciosos do SNC é, sem dúvida alguma, a principal indicação de exame do LCR.⁸ O padrão líquórico nas infecções do SNC depende de algumas variáveis, como tempo de evolução, agente etiológico, atividade imunológica do SNC e integridade da BHE. Em linhas gerais existe, em maior ou menor grau, aumento da pressão líquórica, aumento do número de células e alterações de ordem bioquímica.^{6,8,9}

A Tabela 9 expressa os padrões de diagnóstico diferencial das meningites pelo exame líquórico.^{3,6,8,9}

Tabela 9: Diagnóstico diferencial das meningites através do LCR.³

	Bacteriana aguda	Viral	Crônica	Tuberculósica	Fúngica
Pressão (mm/H ₂ O)	Normal/aumentada	Normal/aumentada	Normal/aumentada	Normal/aumentada	Normal/aumentada
Aspecto cor	Turvo/purulento Branco	Límpido/turvo Incolor	Límpido/turvo Incolor/branco	Límpido/turvo Incolor/leitoso com filamentos protéicos sobrenadantes	Límpido/turvo Incolor/branco
Citologia (células/mm ³)	> 1000	500-1000	500-1000	150-500	Aumentada
Predomínio	Neutrófilos	Linfócitos e monócitos	Linfócitos	Linfócitos e monócitos	Linfócitos e monócitos
Glicose (mg/dl)	Diminuída	Normal	Normal/diminuída	Normal/diminuída	Moderadamente diminuída
Proteínas (mg/dl) Lumbar Puncture	Muito aumentada	Normal/aumentada	Normal/aumentada	Aumentada	Aumentada
Cultura (% de positividade) ⁸	70-85	50	-	25-50	25-50

Tabela 10: LCR nas neuroinfecções^{1,7,8}

NEUROMICOCOSSES - LCR inespecífico, mas, habitualmente, encontra-se pleocitose com predomínio linfomonocitário, aumento do teor de proteínas e diminuição dos teores de glicose. O diagnóstico da meningite causada pelo *Cryptococcus neoformans* é facilitado pela maior sensibilidade do exame micológico direto e pela existência de teste de látex altamente sensível e específico.

NEUROTUBERCULOSE

LCR com pleocitose e alterações bioquímicas, sobretudo hiperproteínoorraquia, hipoglicorraquia e aumento da atividade enzimática da amino deaminase (ADA).

NEUROESQUISTOSSOMOSE

LCR com pleocitose (90% dos casos) + eosinofílo-rraquia (40-70%), aumento da concentração de proteínas e positividade das reações imunológicas específicas. A sensibilidade das reações imunológicas varia de 85% (imunofluorescência e hemaglutinação passiva) a 95% (ELISA), sendo conveniente associá-las para aumentar a possibilidade diagnóstica.

NEUROCISTICERCOSE - A fase inflamatória caracteriza-se por discreta pleocitose, com a presença de neutrófilos e/ou eosinófilos, aumento dos teores de globulinas gama, que reflete a presença de imunoglobulinas e positividade das reações de fixação de complemento (Weinberg), imunofluorescência, hemaglutinação passiva e ELISA.

NEROSSÍFILIS - Pleocitose e aumento da concentração protéica com hipergamaglobulinorraquia, sendo freqüente e característica a presença de bandas oligoclonais. Os testes imunológicos específicos são utilizados para detectar anticorpos contra o *T. pallidum*, sendo pesquisados dois grupos de anticorpos, os não-treponêmicos, ou reaginas, e os treponêmicos. Faz parte do primeiro grupo o VDRL e, do segundo grupo, o FTA Abs (imunofluorescência indireta), a hemaglutinação passiva e o ELISA.

NEUROSSARCOIDOSE - O LCR apresenta, em 80% dos casos, pleocitose e aumento dos teores protéicos. Uma característica importante é o aumento dos níveis líquóricos da enzima conversora da angiotensina (ACE).

A Tabela 10 apresenta os aspectos líquóricos de outras neuroinfecções.^{8,9}

LCR NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

A esclerose múltipla é uma doença que compromete a bainha de mielina do SNC. Tem como substrato anatomopatológico básico um processo inflamatório da substância branca do SNC.³ O LCR apresenta-se com pleocitose linfomonocitária e hiperproteinorraquia discretas, até 30 células/mm³ e até 100 mg/dl, respectivamente, e com presença de bandas oligoclonais, que ocorre em mais de 90% dos casos. Também é de grande importância a determinação da produção intra-tecal de IgG, que está elevada entre 70 e 90% dos casos.^{7,8}

LCR NA SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

Dentre os critérios diagnósticos, além dos achados clínicos e eletroneuromiográficos, os achados laboratoriais são necessários. No LCR observa-se uma proteína elevada com mínima quantidade de pleocitose ou mesmo sua ausência (dissociação proteínocitológica) observada após a primeira semana. Os linfócitos devem estar abaixo de 10 mm³ como critério diagnóstico. Uma celularidade maior que 50 mononucleares/mm³ e/ou presença de polimorfonucleares reduz a possibilidade diagnóstica.^{3,7,10}

LCR NAS DEMÊNCIAS

O exame do LCR na Doença de Alzheimer mostra aumento dos teores de proteína Tau e sua forma hiperfosforilada, fosfo-Tau. A proteína Tau, presente no interior dos neurônios, pode, também, estar elevada em outros processos neurodegenerativos, acidente vascular cerebral e quadros encefalíticos infecciosos, sendo a forma fosfo-Tau mais específica dos emaranhados neurofibrilares e das placas senis, características anatomopatológicas da doença de Alzheimer. Também é observada a diminuição dos teores de Ab 42 e o aumento dos níveis de marcadores do stress oxidativo, como a 8 hidroxiguanina (8HG) e da proteína AD7C.^{7,8}

LCR NAS NEOPLASIAS

O estudo citológico do LCR é muito importante no diagnóstico de processos neoplásicos próprios ou metastáticos do SNC. O encontro de células neoplásicas é *padrão ouro* no diagnóstico de carcinomatose meníngea, contudo, devido à pouca quantidade de células no LCR, a sensibilidade da citologia oncótica é baixa. Algumas técnicas são utilizadas para melhorar a sensibilidade, como o recurso de punções repetidas, que aumenta a sensibilidade em 80%, e a análise do sedimento obtido através de citocentrifugação da amostra.

Além da análise celular, a determinação de marcadores tumorais (Tabela 7) pode ser útil, sendo de grande valia naqueles pacientes que apresentam neoplasia associada a sintomas neurológicos. Além disso, deve-se sempre levar em consideração alterações líquóricas em indivíduos com neoplasias sistêmicas.^{7,8}

CONCLUSÃO

Uma estreita colaboração entre o médico assistente e o especialista em LCR torna-se necessária para que haja interpretação correta dos achados laboratoriais frente aos dados clínicos do paciente.

Ressalta-se que, em caso de suspeita clínica de meningite, torna-se obrigatória a realização de uma punção para o exame do LCR, pois este é essencial para estabelecer o diagnóstico, identificar o agente etiológico e sua sensibilidade aos antibióticos.

SUMMARY

CEREBRO-SPINAL FLUID: SAMPLING TECHNIQUES AND DIAGNOSTIC FEATURES

This present paper evaluates the technical aspects of cerebrospinal fluid collection, the advantages and disadvantages that guide the choice of technique, as well as its main indications in current neurological practice. The interpretation of findings is also discussed.

KEY WORDS

Cerebrospinal fluid, spinal puncture, diagnosis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - ADAMS R, VICTOR M. Principles of Neurology. 4a.ed. EUA, McGraw-Hill, 1989.
- 2 - ADDY, DP. When not to do a lumbar puncture. Arch Dis Child, 62:873-5, 1987.
- 3 - ALMEIDA, SM. Líquido Cefalorraquidiano. In: Teive, HAG, Nókav EM. Condutas em Emergências Neurológicas. Única edição. São Paulo, Lemos Editorial, 2001. p.171-181.
- 4 - AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY. Report of the Quality Standards Subcommittee. Practice parameters: lumbar puncture. Neurology, 43: 625-7, 1993.
- 5 - CLOUGH C, PEARCE JMS Lumbar puncture. Br Med J, 2: 297-300, 1980.
- 6 - COYLE PK. CSF analysis for infections and non-infections disorders. American Academy of Neurology, 2002.
7. FISHMAN RA. Cerebrospinal fluid. 2nd ed. Philadelphia, W.B.Saunders Company, 1992. 431 p.
- 8 - LABORATÓRIO FLEURY - Centro de Medicina Diagnóstica. Manual de Neurodiagnóstico <http://www.fleury.com.br/htmls/manuais/manual_neuro/3.liquido_cefalorraquidiano.htm>.
- 9 - MACHADO LR, LIVRAMENTO JA, NOBREGA JPS. Neuroinfecção 98. São Paulo, Clínica Neurológica HCFMUSP/Academia Brasileira de Neurologia, 1998. 223 p.
- 10 - MADDEN RD, HUGHER RA. Guillain-Barré Syndrome: Recent advances. Hosp Med 1998.59(1):55-60.
- 11 - REIBER H, PETER JB. Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs. J Neurol Sci 2001.184:101-122.
- 12 - SOHLER MP, MACHADO LR, CANUTO, R *et al* Coleta do Líquido Cefalorraquidiano, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e Aspectos Éticos em Pesquisa. Arq Neuropsiquiatr, 60:681-684, 2002.
- 13 - THOMPSON EJ Cerebrospinal fluid. J Neurol Neurosurg Psych, 59: 349-357, 1995.



