

**Revista de Ciências Médicas**  
*Journal of Medical Sciences*



**Pontifícia Universidade Católica de Campinas**  
(Sociedade Campineira de Educação e Instrução)

**GRÃO-CHANCELER**

Dom Bruno Gamberini

**REITOR**

Padre Wilson Denadai

**VICE-REITORA**

Profa. Angela de Mendonça Engelbrecht

**DIRETORA DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA VIDA**

Miralva Aparecida de Jesus Silva

**DIRETOR-ADJUNTO**

José Gonzaga Teixeira de Camargo

**EDITOR CHEFE / EDITOR-IN-CHIEF**

Luiz Maria Pinto

**EDITORES ASSOCIADOS / ASSOCIATE EDITORS**

José Guilherme Cecatti (Unicamp)

José Roberto Provenza (PUC-Campinas)

**EDITORA GERENTE / MANAGING EDITOR**

Maria Cristina Matoso (SBI/PUC-Campinas)

**CONSELHO EDITORIAL / EDITORIAL BOARD**

Abrão Rapoport – Hospital Heliópolis - Brasil

Adil Samara - FCM/Unicamp - Brasil

Antonio Condino Neto - ICB/USP - Brasil

Aronita Rosenblatt - FO/UFPE - Brasil

Carlos K.B. Ferrari - FSP/USP - Brasil

Dirceu Solé - DP/Unifesp - Brasil

Emanuel S.C. Sarinho - CCS/UFPE - Brasil

Fernando J. Nóbrega - ISPN - Brasil

Francisco Airton C. Rocha - CCS/UFC - Brasil

Francisco Espinosa-Rosales - Inst. Nac. Pediatria - México

Helena Schmid - FFCMPA - Brasil

Iracema M.P. Calderón - FMB/Unesp - Brasil

Lígia Maria J.S. Rugolo - FMB/Unesp - Brasil

Marcelo Zugaib - FM/HC/USP - Brasil

Marco A. Barbieri - FMRP-USP - Brasil

Maria A. Basile - USP - Brasil

Mário Viana Queiroz - FM - Portugal

Pablo J. Patiño - Universidad de Antioquia - Colômbia

Ricardo M. Xavier - HCPA/UFRRGS - Brasil

Ricardo U. Sorensen - USA

Roger A. Levy - CB/UERJ - Brasil

**Equipe Técnica / Technical Group**

**Normalização e Indexação / Standardization and Indexing**

Maria Cristina Matoso

**Editoração Eletrônica / DTP**

Fátima Cristina de Camargo

O Conselho Editorial não se responsabiliza por conceitos emitidos em artigos assinados.

*The Board of Editors does not assume responsibility for concepts emitted in signed articles.*

A eventual citação de produtos e marcas comerciais não expressa recomendação do seu uso pela Instituição.

*The eventual citation of products and brands does not express recommendation of the Institution for their use.*

Copyright © Revista de Ciências Médicas

É permitida a reprodução parcial desde que citada a fonte. A reprodução total depende da autorização da Revista.

*Partial reproduction is permitted if the source is cited. Total reproduction depends on the authorization of the Revista de Ciências Médicas.*

## Revista de Ciências Médicas

### Journal of Medical Sciences

Continuação do título Revista de Ciências Médicas-PUCCAMP, fundada em 1992. É publicada bimestralmente e é de responsabilidade do Centro de Ciências da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Publica trabalhos da área de Saúde realizados na Universidade, bem como de colaboradores externos. *Revista de Ciências Médicas is former Revista de Ciências Médicas-PUCCAMP, founded in 1992. It is published every two months and it is of responsibility of the "Centro de Ciências da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Campinas". It publishes works carried out at the University in the field of Health, as well as external contributors works.*

#### COLABORAÇÕES / CONTRIBUTIONS

Os manuscritos (quatro cópias) devem ser encaminhados ao Núcleo de Editoração SBI/CCV e seguir as "Instruções aos Autores", publicadas no final de cada fascículo.

*All manuscripts (the original and two copies) should be sent to the Núcleo de Editoração SBI/CCV and should comply with the "Instructions for Authors", published in the end of each issue.*

#### ASSINATURAS / SUBSCRIPTIONS

Pedidos de assinatura ou permuta devem ser encaminhados ao Núcleo de Editoração SBI/CCV.

*E-mail: assinaturasccv@puc-campinas.edu.br*

Anual: • Pessoas físicas: R\$40,00

• Institucional: R\$80,00

Aceita-se permuta

*Subscription or exchange orders should be addressed to the Núcleo de Editoração SBI/CCV.*

*E-mail: assinaturasccv@puc-campinas.edu.br*

Anual: • Individual rate: R\$40,00

• Institutional rate: R\$80,00

*Exchange is accepted*

#### CORRESPONDÊNCIA / CORRESPONDENCE

Toda a correspondência deve ser enviada à Revista de Ciências Médicas no endereço abaixo:

*All correspondence should be sent to Revista de Ciências Médicas at the address below:*

Núcleo de Editoração SBI/CCV

Av. John Boyd Dunlop, s/n. - Prédio de Odontologia - Jd. Ipaussurama

13060-904 - Campinas - SP - Brasil.

Fone +55-19-3729-6859/6876 Fax +55-19-3729-6875

*E-mail: revistas.ccv@puc-campinas.edu.br*

*Web: http://www.puc-campinas.edu.br/ccv*

#### INDEXAÇÃO / INDEXING

A Revista de Ciências Médicas é indexada na Base de Dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), CAB Abstract, CAB Health, Index Psi, Qualis B-Nacional. *Revista de Ciências Médicas is indexed in the following Databases: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), CAB Abstract, CAB Health, Index Psi, Qualis B-Nacional.*

**Revista de Ciências Médicas**  
*Journal of Medical Sciences*

ISSN 1415-5796

## FICHA CATALOGRÁFICA

Elaborada pelo Sistema de Bibliotecas e  
Informação – SBI – PUC-Campinas

Revista de Ciências Médicas = Journal of Medical Sciences. Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Centro de Ciências da Vida. Campinas, SP, v.10 n.1 (jan./abr. 2001-).

v.15 n.4 jul./ago. 2006

Quadrimestral 1992-2002; Trimestral 2003-2004; Bimestral 2005-  
Resumo em Português e Inglês.

Continuação de: Revista de Ciências Médicas PUCCAMP v.1 n.1 (1992) –  
v.6 (1997); Revista de Ciências Médicas 1998-2000 v.7 – v.9.

ISSN 0104-0057

ISSN 1415-5796

1. Medicina - Periódicos. I. Pontifícia Universidade Católica de Campinas.  
Centro de Ciências da Vida.

CDD 610

# Revista de Ciências Médicas

## *Journal of Medical Sciences*



### SUMÁRIO / CONTENTS

#### Artigos Originais | *Original Articles*

- 281 Aspectos antropométricos, bioquímicos e sintomatológicos em mulheres com tuberculose pulmonar  
*Anthropometric and biochemical aspects, signals and symptoms in female patients with pulmonary tuberculosis*  
Carla Ribeiro Nogueira, Gabriela Villaça Chaves, Michelle Teixeira Teixeira, Carlos Antônio da Silva Franca, Andréa Ramalho
- 289 Impacto da cirurgia bariátrica “tipo capella modificado” sobre a perda ponderal em pacientes com obesidade mórbida  
*Impact of bariatric surgery “modified capella type” on ponderal loss in patients with morbid obesity*  
Daniela Vicinansa Mônaco, Vânia Aparecida Leandro Merhi, Nilton Aranha, André Brandalise, Nelson Ary Brandalise
- 299 Correlação entre qualidade de vida de mulheres obesas e a prática do *deep water running* pela análise canônica  
*Correlation between quality of life and deep water running in obese women through canonic analysis*  
Sérgio Ricardo Pasetti, Aguinaldo Gonçalves, Carlos Roberto Padovani, Flávio Ferrari Aragon
- 307 Prevalência das lesões neoplásicas do colo de útero: resultados de rastreamento citológico realizado em Campinas, São Paulo, Brasil  
*Prevalence of cervical neoplasia lesions: results of a cytological screening performed in the region of Campinas, state of São Paulo, Brazil*  
Raphael Augusto Pioli de Freitas, Gislaïne Aparecida Fonsechi Carvasan, Sirlei Siani Morais, Luiz Carlos Zeferino
- 315 Situação dos afogamentos em duas regiões do interior do estado de São Paulo  
*Drowning situation in two non-coastal regions of São Paulo state, Brazil*  
José Espin Neto, Juliana de Almeida Soares, Gustavo Dacar da Silva Uslar, Vanessa Ramos Guissa, Viviane da Mata Pasti, José Eduardo Bueno Zappa, José Eduardo Velludo

### Artigo de Revisão | *Review Article*

- 321 Toxicidade renal de inibidores seletivos da ciclooxigenase-2: celecoxib e rofecoxib  
*Renal toxicity of the selective cyclooxygenase-2 inhibitors: celecoxib and rofecoxib*  
Aparecida de Fátima Michelin, Ana Angélica Peres Ferreira, Vivian Galvani Bitar, Luciane Cruz Lopes

### Atualização | *Current Comments*

- 333 Tuberculose nosocomial e risco ocupacional: o conhecimento produzido no Brasil  
*Nosocomial tuberculosis and occupational risk: the knowledge produced in Brazil*  
Rosely Moralez de Figueiredo, Juliano de Souza Caliar
- 339 Fisioterapia respiratória em pacientes sob ventilação mecânica  
*Respiratory physiotherapy for patients under mechanical ventilation*  
Carla de Oliveira Yokota, Armando Carlos Franco de Godoy, Maria Isabel Pedreira de Freitas Ceribelli

### Relatos de Caso | *Case Reports*

- 347 Quebra de normas de segurança na formulação de medicamentos e mortes por intoxicação pela colchicina em adultos  
*Non-compliance to safety rules regarding medication prescription, leads to two adults' death due to colchicine intoxication*  
Norico Miyagui Misuta, Darli Antonio Soares, Magda Lúcia Félix de Oliveira
- 353 Avaliação da função tireoideana de paciente em uso de carbamazepina  
*Thyroid evaluation in patient using carbamazepine*  
Sabrina Rocha, Emanuela Pimenta, Francisco de Oliveira, Amanda Carvalho, Helder Silva, Túlio César Alves, Milena Pereira Pondé
- 359 Instruções aos Autores  
*Instructions for Authors*

# ASPECTOS ANTROPOMÉTRICOS, BIOQUÍMICOS E SINTOMATOLÓGICOS EM MULHERES COM TUBERCULOSE PULMONAR

## *ANTHROPOMETRIC AND BIOCHEMICAL ASPECTS, SIGNALS AND SYMPTOMS IN FEMALE PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS*

Carla Ribeiro NOGUEIRA<sup>1,7</sup>

Gabriela Villaça CHAVES<sup>2,7</sup>

Michelle Teixeira TEIXEIRA<sup>3</sup>

Carlos Antônio da Silva FRANCA<sup>4</sup>

Andréa RAMALHO<sup>5,6</sup>

### RESUMO

#### **Objetivo**

Avaliar a existência de desnutrição energético-protéica em pacientes do sexo feminino com tuberculose pulmonar e correlacionar com dados antropométricos, bioquímicos e sintomatologia.

---

<sup>1</sup> Mestranda, Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Departamento de Nutrição Social e Aplicada, Instituto de Nutrição Josué de Castro, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Av. Brigadeiro Trompovsky, s/n., 2º andar, Bloco J, Ilha do Fundão, 21941-590, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: C.R. NOGUEIRA. E-mail: <carlafrancanut@yahoo.com.br>.

<sup>2</sup> Mestranda em Clínica Médica, Instituto de Nutrição Josué de Castro, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>3</sup> Mestranda em Fisiopatologia Clínica e Experimental, Departamento de Ciências Fisiológicas, Instituto de Biologia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>4</sup> Médico, Clínica de Radioterapia Ingá, Hospital Regional Darcy Vargas. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>5</sup> Professora Doutora, Departamento de Nutrição Social e Aplicada, Instituto de Nutrição, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>6</sup> Coordenadora do Grupo de Pesquisa em Vitamina A, Instituto de Nutrição Josué de Castro, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>7</sup> Pesquisadoras do Grupo de Pesquisa em Vitamina A, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

## Métodos

Foram avaliados, no período de quatro meses, pacientes do sexo feminino internados com diagnóstico de tuberculose pulmonar no Instituto Estadual de Doenças do Tórax Ary Parreiras, Rio de Janeiro. Foram calculados índices de massa corporal, circunferência muscular do braço e contagem total de linfócitos. Foram investigados os principais sinais e sintomas da doença na internação.

## Resultados

De 31 pacientes estudadas, 61,3% tinham desnutrição energético-protéica e, pela circunferência muscular do braço, 71,0% dos pacientes apresentavam depleção de massa magra. Houve correlação significativa dos índices de massa corporal com contagem total de linfócitos ( $p=0,007$ ) e com a circunferência muscular do braço ( $p<0,0001$ ), e da circunferência muscular do braço com a contagem total de linfócitos ( $p=0,005$ ). Houve diferença estatisticamente significativa ( $p<0,05$ ) quando se comparou a presença de dispnéia, hemoptise e hiporexia entre os eutróficos e desnutridos.

## Conclusão

Os resultados deste estudo sugerem forte associação da tuberculose pulmonar com a desnutrição energético-protéica, em que os sintomas como a dispnéia, hemoptise e hiporexia podem ser co-fatores para o agravamento da tuberculose pulmonar. Tais achados demonstram necessidade de maior atenção ao consumo alimentar das pacientes portadoras de tuberculose pulmonar, de modo a reverter ou minimizar o quadro de desnutrição energético-protéica diagnosticado na internação e melhorar a sobrevida destas pacientes.

**Termos de indexação:** avaliação nutricional; desnutrição protéico-energética; tuberculose pulmonar.

## ABSTRACT

### Objective

*The purpose of the study is to correlate the protein-energy malnutrition in female patients with the presence of pulmonary tuberculosis, through the evaluation of anthropometric and biochemical data, and clinical findings.*

### Methods

*Thirty-one female patients were admitted into hospital, presenting pulmonary tuberculosis diagnosis, confirmed by the Instituto Estadual de Doenças do Tórax Ary Parreiras, in Rio de Janeiro. They had their body mass index, muscular circumference of the arm, and total lymphocyte counting in the peripheral blood, evaluated. The main signals and symptoms related to the pulmonary tuberculosis were registered at the moment of admission into the hospital.*

### Results

*Out of the 31 patients, 61.3% presented protein-energy malnutrition and 71% showed depletion of fat-free mass, evaluated through muscular circumference. There were statistically significant correlations of the body mass index with the total lymphocyte counting ( $p=0.007$ ), and with the muscular circumference of the arm ( $p<0.0001$ ), and between the muscular circumference of the arm and the total lymphocyte counting ( $p=0.005$ ). There was a statistically significant difference ( $p<0.05$ ) in the presence of dyspnea, hemoptysis and hiporexia when conditions of the nourished and the malnourished patients were compared.*

### Conclusion

*This study suggests a strong correlation between the pulmonary tuberculosis and protein-energy malnutrition. The hiporexia and hemoptysis were co-factors,*



*while the protein-energy malnutrition disease had been worsened due to the decrease in food intake. These findings show the need for a careful alimentary program for such patients, in order to improve their clinical prospective, thus curtailing the protein-energy malnutrition and improving the survival rates*

**Indexing terms:** *nutrition assessment; protein-energy malnutrition; tuberculosis, pulmonary.*

## INTRODUÇÃO

Estima-se que 8,4 milhões de pessoas no mundo desenvolvem tuberculose a cada ano e aproximadamente dois milhões de mortes resultam desta doença. No total, um terço da população mundial está atualmente infectada com seus bacilos, mais de 90% dela em países em desenvolvimento<sup>1</sup>. No final de século XX, o Brasil mostrou-se mais acometido que outros países latino-americanos, estando entre os 22 países que concentram 80% dos casos de tuberculose no mundo, sendo os adultos os mais atingidos. Estima-se que a prevalência tenha sido de 50 milhões de infectados, com o surgimento de 130 mil novos casos e com o registro de 6 mil óbitos anualmente<sup>2</sup>. Em 2001, o Estado do Rio de Janeiro teve a maior taxa de incidência de tuberculose, sendo seguido da Amazônia<sup>3</sup>. Os principais fatores que contribuem para a manutenção e agravamento do problema são a persistência da pobreza em nossa sociedade, a ocorrência da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) nos grandes centros e o aumento de ocorrência da resistência medicamentosa<sup>4</sup>.

A Tuberculose pulmonar (TB) é diagnosticada pela confirmação através de cultura positiva do complexo *Mycobacterium tuberculosis* ou por uma baciloscopia positiva para bacilo ácido-álcool resistente, associada a alterações radiológicas indicativas de tuberculose ativa<sup>1</sup>. Ainda há controvérsias a respeito da diferença para o risco de desenvolver tuberculose, entre homens e mulheres. Rieder<sup>5</sup> cita alguns estudos que apontam um risco maior para mulheres, enquanto, segundo a *World Health Organization* (WHO)<sup>6</sup>, dentre os sexos, o masculino é o mais atingido e esta diferença começa a aparecer entre 10 e 16 anos de idade. Segundo

Tindó<sup>7</sup>, a tuberculose é a doença que mata mais mulheres que todas as outras causas de mortalidade materna juntas; de fato, a mulher tem uma taxa de progressão da doença maior que a dos homens, o que resulta em ter a tuberculose pulmonar maior índice de fatalidade entre pessoas do sexo feminino.

O sintoma mais comum da TB é a presença de tosse, que pode ser não produtiva no início da doença, entretanto, com o desenvolvimento de inflamação e necrose do tecido pulmonar, a produção de secreção torna-se freqüente. A febre também é um sintoma prevalente na tuberculose e sua freqüência pode variar de 37% a 80%. A hemoptise, sangramento das vias pulmonares, é rara e nem sempre indica a presença de tuberculose ativa. A dispnéia aparece geralmente quando há envolvimento de uma grande área pulmonar<sup>8</sup>.

A associação entre tuberculose e desnutrição tem sido amplamente reconhecida. Desde o século 19 e início do século 20, já associavam a tuberculose com a "má-nutrição" e a pobreza<sup>9,10</sup>. Sabe-se que a relação entre os dois fatores é bi-direcional: o quadro clínico da doença leva a desnutrição secundária, com redução das proteínas viscerais e dos índices antropométricos<sup>11</sup>, perda de massa magra e perda de reserva de gordura, além da ativação de citocinas e do metabolismo anormal de proteínas<sup>12</sup>, mas a desnutrição também é um fator de risco para o desenvolvimento da doença. De tal forma, que a incidência é maior entre indivíduos com peso abaixo dos limites de normalidade, que têm prejuízo da função imune, aumentando a susceptibilidade e a morbidade<sup>12-14</sup>. Uma vez instalada a doença, muitos são os fatores que influenciam o prognóstico da tuberculose, entre eles, a co-infecção com HIV, que pode resultar em exarcebção da desnutrição. Segundo estudos, estes indivíduos co-infectados, com

baixa contagem absoluta de linfócitos, têm maior risco de morte<sup>15,16</sup>.

Embora o comprometimento nutricional seja conhecido como um fator de risco para a tuberculose pulmonar, a relação entre o estado nutricional, as características antropométricas e clínicas e os sinais e sintomas no momento da internação, não está muito bem caracterizada. Devido a isso, nosso objetivo é avaliar a existência de desnutrição energética protéica (DEP) em pacientes do sexo feminino com tuberculose pulmonar e correlacionar a DEP com dados antropométricos e bioquímicos, e com a sintomatologia.

## MÉTODOS

O estudo foi observacional do tipo transversal. Foram arroladas para o presente estudo, todas as pacientes do sexo feminino com diagnóstico de tuberculose pulmonar internadas no Instituto Estadual de Doenças do Tórax Ary Parreiras (IETAP), no período de janeiro a abril de 2005. O IETAP é uma unidade hospitalar estadual de referência para atendimento de pacientes portadores de tuberculose, conta com 80 leitos e localiza-se no município de Niterói no Estado do Rio de Janeiro. As pacientes foram incluídas de modo sistemático, independente de raça ou classe social, quando apresentavam baciloscopia positiva no escarro espontâneo, cultura positiva para micobactéria e subsequente confirmação da espécie como *Mycobacterium tuberculosis*. Foi considerado como critério de exclusão de pacientes, a constatação de sorologia positiva para HIV. Os dados bioquímicos e clínicos foram coletados a partir de consulta aos prontuários.

### Dados antropométricos

- *Índice de Massa Corporal (IMC)*: calculado a partir da relação entre o peso corporal atual em quilogramas e a altura em metros ao quadrado, mensurados por balança antropométrica, conforme a seguinte expressão:  $IMC = \text{peso atual (kg)} / \text{Altura}$

(m<sup>2</sup>). Consideramos como faixa de normalidade os valores entre 18,5 e 24,9. Aqueles inferiores a 18,5 indicam possibilidade de desnutrição, sendo que de 17 - 18,4 desnutrição leve, de 16-16,9 moderada e <16 grave, enquanto valores acima de 24,9 indicam sobrepeso/obesidade<sup>17</sup>.

- *Prega Cutânea Tricipital (PCT)*: a leitura da prega cutânea tricipital foi realizada no ponto médio entre o acrômio e o olecrânio, sem compressão dos músculos do braço, utilizando-se adipômetro da marca Lange®. Para minimizar a variabilidade intra-observador, foi considerada a média de três medidas consecutivas. Foi preconizado o lado não dominante do corpo para aferição desta medida, sempre que possível com o paciente de pé, em posição relaxada. Os valores obtidos foram classificados segundo Frisancho<sup>18</sup>.

- *Circunferência Muscular do Braço (CMB)*: a circunferência muscular do braço foi obtida por meio da circunferência do braço (CB) e da prega cutânea tricipital, pela fórmula  $CMB(\text{cm}) = CB(\text{cm}) - [0,314 \times PCT(\text{mm})]$ , sendo que a CB foi aferida no mesmo local que a PCT, com uma fita de material não elástico, com 150cm de comprimento e variação de 0,5mm. Os valores obtidos foram classificados segundo Frisancho<sup>18</sup>.

Foram avaliadas as dosagens de linfócitos e leucócitos pelo método de Automação Coulter Maxm e pela avaliação microscópica, para o cálculo da contagem total de linfócitos (CTL). Foram considerados inadequados os resultados abaixo de 2000mm<sup>3</sup>. Além disso, foram investigados os principais sinais e sintomas da doença no momento da internação. Ambas as informações foram coletadas dos prontuários dos pacientes em estudo.

Foram calculadas as medidas de tendência central e de dispersão e realizou-se a correlação de Pearson, em que o nível de significância estabelecido foi de  $p < 0,05$ , e o Teste de Qui-quadrado, considerando o mesmo nível de significância.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro, em 26/12/2005.

## RESULTADOS

Foram incluídas no estudo 31 pacientes, com média de idade de  $37,02 \pm 2,4$  anos e média de IMC de  $18,63 \pm 3,17$ . Das pacientes, 22,58% apresentavam desnutrição leve, 16,13% desnutrição moderada e 22,58% grave, totalizando 61,30% da amostra com DEP.

Observou-se inadequação da CB em 78,2% das pacientes e 69,0% destas apresentaram inadequação da PCT (Percentil <5), esta indicando depleção de tecido adiposo. Após a classificação da CMB, foi observada depleção de massa magra em 71,0% das pacientes ( $p < 5$ ); enquanto 19,3% se situavam entre os percentis P5-P10, caracterizando risco nutricional e apenas 9,7% eram eutróficas (P10-P90).

No que se refere a sinais e sintomas, 61,3% das pacientes participantes do estudo apresentavam hiporexia, 19,4% hemoptise, 67,7% dispnéia, 51,6% vômitos, e 58,1% náuseas.

Ainda no que se refere aos sinais e sintomas, houve diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) quanto à hemoptise, dispnéia e hiporexia, quando se comparou a presença dos mesmos entre os dois grupos de indivíduos: eutróficos e desnutridos.

Dentre todas as pacientes participantes do estudo, 58,0% apresentaram inadequação de CTL. Dentre as com DEP, a inadequação de CTL foi elevada, de 87,1%. Houve correlação direta significativa do IMC com CTL ( $r = 0,474/p = 0,007$ ) e com a CMB ( $r = 0,821/p < 0,0001$ ) e da CMB com a CTL ( $r = 0,490/p = 0,005$ ).

## DISCUSSÃO

As projeções matemáticas sugerem que, apesar de tratamento medicamentoso anti-TB com elevada eficácia, surjam 10 milhões de casos novos anuais a partir do ano 2010<sup>19</sup>. Até a década de 90, as taxas de incidência de TB no Brasil estavam declinando cerca de 2,0% a 4,0% ao ano; contudo,

observou-se uma reversão desta tendência na última década, caracterizada pela taxa de aumento de 0,4%<sup>20</sup>. No Rio de Janeiro, dos casos notificados, apenas 63,7% são considerados curados, indicando uma eficiência aquém da meta de 85,0% de cura proposta pelo Plano Nacional de Controle da Tuberculose, estabelecido pelo Ministério da saúde em 1999<sup>21</sup>.

Estudo realizado em São Paulo por Santo et al.<sup>22</sup>, investigou os fatores associados à mortalidade entre pacientes com TB. Os autores enfatizaram que foi alarmante a elevada taxa (20%) de caquexia e/ou de desnutrição nestes pacientes. Ramalho et al.<sup>23</sup>, no Rio de Janeiro, investigou pacientes com TB atendidos na Unidade Integrada de Saúde Hamilton Land (UISHL), e o resultado demonstrou a prevalência de desnutrição em 33% das mulheres, sendo esta porcentagem superior à observada nos homens. Os resultados do presente estudo mostram um valor superior (61%) aos observados nos trabalhos acima mencionados, apontando forte associação da TB com a DEP. Esses dados corroboram ainda os de outros trabalhos que descreveram o preocupante estado nutricional de adultos com TB<sup>8,14,23,24</sup>.

Trabalho feito por Natalizi<sup>8</sup> mostrou elevada frequência de comprometimento do estado nutricional entre os participantes tuberculosos, observando que mais de 40,0% da amostra apresentava IMC abaixo de  $18,5 \text{ kg/m}^2$ , metade com perda ponderal maior ou igual a 10,0%, enquanto a maioria dos pacientes apresentava valores inadequados de CMB. O mesmo ocorre no presente estudo, em que apenas 9,7% dos pacientes apresentaram valores de CMB considerados adequados, entre P10 e P90. Estudo realizado na Malásia, por Harries et al.<sup>25</sup>, constatou o impacto elevado da TB no estado nutricional, com redução de IMC de 20,0% e redução de 19,0% na circunferência muscular do braço. Em trabalho feito na Indonésia, o IMC e a CMB estavam diminuídos em pacientes com TB pulmonar em relação a indivíduos-controle<sup>24</sup>. Essa inadequação da CMB, vista frequentemente em pacientes tuberculosos, também foi observada em nosso estudo, sugerindo uma perda

significativa das reservas protéicas nas pacientes estudadas, possivelmente causada pelo aumento do catabolismo induzido pela doença, a qual, devido a esta característica, é chamada de consumptiva.

Segundo Zachariah<sup>26</sup>, a desnutrição, de moderada a severa, diagnosticada através do IMC, é um fator de risco para a morte precoce na população com TB, embora as relações causais sejam ainda desconhecidas. Por esse motivo, o percentual de inadequação encontrado nos dados antropométricos, avaliado pelo IMC e CMB, como se fez neste trabalho, torna-se um indicador de suma relevância.

Estudos têm revelado que a desnutrição prejudica a função de linfócitos T, particularmente a produção de citocinas T helper 1 e macrófagos<sup>27</sup> e, como consequência, afeta profundamente a imunidade mediada por células, que é a principal defesa do hospedeiro contra a TB<sup>28</sup>. Devido a essa associação com a queda da imunidade humoral e celular, o estado nutricional também pode ser avaliado pela contagem total de linfócitos<sup>29</sup>. Em acordo com essa afirmação, observamos em nosso estudo a relação direta da contagem total de linfócitos com o IMC e com a CMB, indicando o comprometimento da produção das células de defesa do organismo humano. Tal condição eleva o risco de instalar-se a imunossupressão, facilitando a infecção por microorganismos oportunistas que podem contribuir para o agravamento do quadro<sup>15,16</sup>.

Foi verificada, também em outros estudos<sup>24</sup>, a prevalência significativa de sintomas como a hemoptise, a dispnéia e especialmente a hiporexia no momento da internação de pacientes tuberculosos com comprometimento do estado nutricional. Aquelas condições podem representar a causa biológica para este comprometimento ou para o agravamento do mesmo. A hemoptise, por ser uma hemorragia brônquica manifestada por escarro sanguinolento, pode contribuir para uma importante perda de nutrientes nestes pacientes. Os mecanismos pelos quais a dispnéia pode levar à perda de peso são incertos; entretanto, os mais prováveis se relacionam à incapacidade de ingerir quantidades suficientes de

alimentos, os quais são necessários em maior quantidade em razão da existência de um estado hipermetabólico que, por sua vez, seria causado tanto pelo custo elevado de respiração como pela própria existência da doença<sup>30</sup>.

Neste estudo não foram investigadas as alterações biológicas que levariam à hiporexia; entretanto, estudos sugerem que a leptina, hormônio protéico secretado pelo tecido adiposo supressor do apetite, envolvido na regulação do metabolismo energético e da imunidade celular, poderia ser o mediador entre a atividade de citocinas proinflamatórias e a desnutrição, pois poderia induzir à perda do apetite em pacientes tuberculosos<sup>28,31</sup>. Contudo, outros estudos mostram que a concentração plasmática de leptina não se associa nem com a perda de apetite, nem com o estado consumptivo<sup>13,31</sup>. Permanece então a dúvida sobre qual fator estaria envolvido na hiporexia encontrada nestes pacientes. Sabe-se que, por este hormônio ter importante função na imunidade mediada por células, sua baixa produção durante a TB ativa pode contribuir para o aumento da severidade da doença, especialmente em pacientes caquéticos<sup>28</sup>.

## CONCLUSÃO

Os achados aqui descritos apontam para a necessidade de maior atenção ao consumo alimentar das pacientes portadoras de TB, de modo a reverter ou minimizar o quadro de DEP diagnosticado na internação, propiciando melhor sobrevida dos pacientes infectados. A identificação de outros fatores contribuintes para a DEP na TB, como a possível diminuição do efeito anabólico da alimentação consumida por estes indivíduos<sup>32</sup>, merece maior investigação. Como também são necessários, estudos relacionados à presença de citocinas proinflamatórias como a interleucina-6 e o fator de necrose tumoral TNF $\alpha$ , possíveis candidatos a serem os agentes causadores de mudanças metabólicas que contribuem para a gravidade da desnutrição em indivíduos com TB<sup>24</sup>.

## REFERÊNCIAS

- World Health Organization. Practical guidelines for tuberculosis control. World Health Organization, the International Union against Tuberculosis and Lung Disease, and the Centers for Disease Control, USA. Nurs RSA. 1993; 8(8):23,26-8.
- Brasil. Ministério da Saúde. Tuberculose: guia de vigilância epidemiológica/elaborado pelo Comitê Técnico-Científico de Assessoramento à Tuberculose e Comitê Assessor para Co-infecção HIV-Tuberculose. Brasília: Fundação Nacional de Saúde; 2002.
- Brasil. Ministério da Saúde. Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN). Taxa de incidência de tuberculose por todas as formas. Brasília: Secretaria da Saúde. Departamento de Informação e Comunicação em Saúde; 2001.
- Brasil. Ministério da Saúde. Plano Nacional de Controle da Tuberculose. Brasília: Fundação Nacional de Saúde; 1999.
- Rieder HL. Epidemiologic basis of tuberculosis control. Paris: International Union against Tuberculosis and Lung Disease; 1999.
- World Health Organization. Gender and tuberculosis. In: Global Tuberculosis Control. Geneva: WHO; 2003.
- Tindó H, Cesar Cavalcante S, Werneck-Barroso E. Gender differences in tuberculosis in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004; 8(3):388-90.
- Natalizi DA. Associação entre deficiência de vitamina A e tuberculose pulmonar grave [dissertação]. Rio de Janeiro: Universidade Estadual do Rio de Janeiro; 2003.
- Silva GA. Da influência dos climas sobre o desenvolvimento da tísica pulmonar: quais as condições higiênicas mais favoráveis ao tratamento desta moléstia? [tese]. Rio de Janeiro: Faculdade de Medicina; 1879.
- Dias MR. Da tuberculose e o casamento [tese]. Rio de Janeiro: Faculdade de Medicina; 1907.
- Ramachandran G, Santha T, Garg R, Baskaran D, Iliayas SA, Venkatesan P. et al. Vitamin A levels in sputum-positive pulmonary tuberculosis patients in comparison with household contacts and healthy "normals". *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004; 8(9):1130-3.
- Macallan DC. Malnutrition in tuberculosis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1999; 34(2):153-7.
- Schwenk A, Macallan DC. Tuberculosis, malnutrition and wasting. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2000; 3(4):285-91.
- van Lettow M, Kumwenda JJ, Harries AD, Whalen CC, Taha TE, Kumwenda N, et al. Malnutrition and the severity of lung disease in adults with pulmonary tuberculosis in Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004; 8(2):211-7.
- Whalen C, Okwera A, Johnson J, Vjecha M, Hom D, Wallis R, et al. Predictors of survival in human immunodeficiency virus-infected patients with pulmonary tuberculosis. The Makerere University-Case Western Reserve University Research Collaboration. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153(6 Pt 1):1977-81.
- Schwander SK, Dietrich M, Mugenyi P, Kityo C, Okwera A, Johnson J, et al. Clinical course of human immunodeficiency virus type 1 associated with pulmonary tuberculosis during short-course antituberculosis therapy. *East Afr Med J.* 1997; 74(9):543-8.
- World Health Organization. Expert Committee Physical status: The use and interpretation of anthropometry. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1995; 854:1-452.
- Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr.* 1981; 34(11):2540-5.
- World Health Organization. Global tuberculosis control. 275 Geneva: WHO; 2000.
- Kritski AL, Ruffino-Netto A. Health sector reform in Brazil: impact on tuberculosis control and perspectives. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2000; 4(7):622-6.
- Ruffino-Netto A. Tuberculosis: the neglected calamity. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2002; 35(1):51-8.
- Santo AH, Pinheiro CE, Jordani MS. Multiple-causes of death related to tuberculosis in the State of Sao Paulo, Brazil, 1998. *Rev Saúde Pública.* 2003; 37(6):714-21.
- Ramalho RA, Costa RS, Vieira ACRE, Silva LB, Machado FCP, Menezes SEM, et al. Avaliação nutricional de pacientes com tuberculose pulmonar atendidos na UISHL. *Bol Pneumol Sanit.* 2000; 8(2):13-20.
- Karyadi E, Schultink W, Nelwan RH, Gross R, Amin Z, Dolmans WM, et al. Poor micronutrient status of active pulmonary tuberculosis patients in Indonesia. *J Nutr.* 2000; 130(12):2953-8.
- Harries AD, Nkhoma WA, Thompson PJ, Nyangulu DS, Wirima JJ. Nutritional status in Malawian patients with pulmonary tuberculosis and response to chemotherapy. *Eur J Clin Nutr.* 1988; 42(5):445-50.
- Zachariah R, Spielmann MP, Harries AD, Salaniponi FM. Moderate to severe malnutrition in patients with tuberculosis is a risk factor associated with early death. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2002; 96(3):291-4.
- Boelaert JR, Gordeuk VR. Protein energy malnutrition and risk of tuberculosis infection. *Lancet.* 2002; 5;360(9339):1102.

28. van Crevel R, Karyadi E, Netea MG, Verhoef H, Nelwan RH, West CE, et al. Decreased plasma leptin concentrations in tuberculosis patients are associated with wasting and inflammation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(2):758-63.
29. Blackburn GL, Thornton PA. Nutritional assessment of the hospitalized patient. *Med Clin North Am.* 1979; 63(5):11103-15.
30. Pereira CAC. Nutrição em doença pulmonar obstrutiva crônica. Treatment in chronic obstructive pulmonary disease. *J Pneumol.* 1988; 14(1):45-54.
31. van Lettow M, van der Meer JW, West CE, van Crevel R, Semba RD. Interleukin-6 and human immunodeficiency virus load, but not plasma leptin concentration, predict anorexia and wasting in adults with pulmonary tuberculosis in Malawi. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(8):4771-6. Epub 2005 May 31.
32. Macallan DC, McNurlan MA, Kurpad AV, Souza G, Shetty PS, Calder AG, et al. Whole body protein metabolism in human pulmonary tuberculosis and undernutrition: evidence for anabolic block in tuberculosis. *Clin Sci (Lond).* 1998; 94(3):321-31.

Recebido em: 9/6/2006

Versão final reapresentada em: 21/8/2006

Aprovado em: 18/10/2006

# IMPACTO DA CIRURGIA BARIÁTRICA “TIPO CAPELLA MODIFICADO” SOBRE A PERDA PONDERAL EM PACIENTES COM OBESIDADE MÓRBIDA

## *IMPACT OF BARIATRIC SURGERY “MODIFIED CAPELLA TYPE” ON PONDERAL LOSS IN PATIENTS WITH MORBID OBESITY*

Daniela Vicinansa MÔNACO<sup>1</sup>

Vânia Aparecida Leandro MERHI<sup>2,3</sup>

Nilton ARANHA<sup>4</sup>

André BRANDALISE<sup>5</sup>

Nelson Ary BRANDALISE<sup>6,7</sup>

### RESUMO

#### **Objetivo**

Avaliar a perda ponderal no período pós-operatório de 12 meses, de pacientes submetidos à gastroplastia redutora laparoscópica.

#### **Métodos**

Foi realizado um estudo prospectivo com 90 pacientes portadores de obesidade mórbida submetidos a gastroplastia redutora laparoscópica “tipo Capella modificado”. Nos períodos de 3, 6 e 12 meses de pós-operatório, foi aplicado um protocolo próprio, com dados de identificação do paciente e de avaliação nutricional, tais como: peso pré e pós-operatório, altura, índice de massa corporal

---

<sup>1</sup> Nutricionista, Clínica Lane de Campinas. Campinas, SP, Brasil.

<sup>2</sup> Professora Doutora, Curso de Nutrição, Centro de Ciências da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Av. John Boyd Dunlop, s/n., Prédio Administrativo, 13059-900, Campinas, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: V.A.L. MERHI. E-mail: <valm@dglnet.com.br>.

<sup>3</sup> Professora Doutora, Universidade Metodista de Piracicaba. Piracicaba, SP, Brasil.

<sup>4</sup> Cirurgião do Aparelho Digestivo, Fundação Centro Médico de Campinas. Campinas, SP, Brasil.

<sup>5</sup> Mestre em Cirurgia do Aparelho Digestivo. Campinas, SP, Brasil.

<sup>6</sup> Professor Doutor, Faculdade Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas. Campinas, SP, Brasil.

<sup>7</sup> Chefe do Departamento de Cirurgia, Fundação Centro Médico de Campinas. Campinas, SP, Brasil.

pré e pós-operatório, peso ideal, excesso de peso e porcentagem de perda de excesso de peso. Para a comparação de medidas entre 2 grupos, foi utilizado o teste de Mann-Whitney e para explicar a variabilidade das medidas em função dos fatores tempo de seguimento, idade e sexo, foi utilizada a análise de variância. As correlações foram realizadas pelo coeficiente de Spearman, sendo adotado nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ).

### Resultados

Verificou-se que a maior porcentagem de perda ponderal ocorreu nos primeiros 3 meses de pós-operatório, não havendo diferença significativa da idade entre os sexos ( $p = 0,3948$ ). Já quanto às variáveis estudadas, no período pré-operatório observou-se diferença significativa para o excesso de peso entre os sexos ( $p < 0,0001$ ), ocorrendo entre os homens o excesso de peso maior. Ao longo do período de seguimento pós-operatório, verificou-se uma perda ponderal na população estudada, embora não significativa estatisticamente ( $p = 0,4448$  para o sexo feminino e  $p = 0,4256$  para o sexo masculino). Foi constatada influência da idade na variabilidade do peso para o sexo feminino (0,0082), não ocorrendo a mesma influência para o sexo masculino (0,0314), ou seja, a idade influenciou só no caso das mulheres. Quanto à análise da porcentagem de perda de excesso de peso, verificou-se que não houve diferença significativa na mudança das porcentagem de perda de excesso de peso entre os sexos; mas, para ambos os sexos, verificou-se mudança significativa na %PEP ao longo do período de seguimento ( $p < 0,0001$ ). Foi encontrada correlação negativa entre idade e porcentagem de perda de excesso de peso (3 meses de pós-operatório:  $r = -0,12205$ ,  $p = 0,2518$ ; 6 meses de pós-operatório:  $r = -0,28187$ ,  $p = 0,0071$ ; 12 meses de pós-operatório:  $r = -0,39382$ ,  $p = 0,0071$ ); ou seja, a partir de 6 meses de pós-operatório, quanto maior a idade, menor a porcentagem de perda de excesso de peso. Tal resultado nos permite supor que a idade dificulta a porcentagem de perda de excesso de peso após a cirurgia.

### Conclusão

Segundo os dados obtidos no período estudado, a cirurgia aplicada mostrou-se um método eficaz no tratamento dos obesos mórbidos, sendo fundamental o seguimento pós-operatório para garantir o acompanhamento nutricional, no sentido de promover o aconselhamento dietético adequado ao impacto da perda ponderal.

**Termos de indexação:** cirurgia bariátrica; perda de peso; obesidade mórbida.

## ABSTRACT

### Objective

*Evaluate ponderal loss in patients submitted to laparoscopic reducing gastroplasty, during a 12-month postoperative period.*

### Methods

*A prospective study was carried out with 90 morbidly obese patients, submitted to laparoscopic reducing gastroplasty of the modified Capella type. Ponderal loss was evaluated through the analysis of data collected in the 3<sup>rd</sup>, 6<sup>th</sup> and 12<sup>th</sup> postoperative months, by means of a specific protocol. This contained data on patient identification and nutritional evaluation, such as: pre- and postoperative weight, height, pre- and postoperative body mass index, ideal weight, excessive weight, and percentage of excess weight loss. In order to compare measurements between both groups, the Mann-Whitney test was used, and to explain variability of measurements in relation to the factors time-of-follow-up, age, and gender,*



the variance analysis was employed. Correlations were determined by Spearman's coefficient, adopting a 5% level of significance ( $p < 0.05$ ).

### Results

It was found that the higher percentage of ponderal loss occurred in the first 3 postoperative months, with no significant age-related difference between genders ( $p = 0.3948$ ). As regards the studied variables, in the preoperative period, a significant difference in excessive weight between genders was observed ( $p < 0.0001$ ), overweight being higher in men. Along the follow-up period, ponderal loss occurred in the studied population, although not statistically significant ( $p = 0.4448$  for the female sex and  $p = 0.4256$  for the male sex). Age influence was detected in weight variability for the female sex (0.0082), but the same influence was not found for the male sex (0.0314); that is, age only had influence on women. In relation to percentage of excess weight loss analysis, no significant difference in percentage changes occurred between genders, but, for both sexes, a significant change in percentage of excess weight loss was verified along the follow-up period ( $p < 0.0001$ ). A negative correlation was found between age and percentage of excess weight loss (3 months after surgery:  $r = -0.12205$ ,  $p = 0.2518$ ; 6 months after surgery:  $r = -0.28187$ ,  $p = 0.0071$ ; 12 months after surgery:  $r = -0.39382$ ,  $p = 0.0071$ ); that is to say that, from the sixth postoperative month onward, the older the patient was, the lower the percentage of excess weight loss. Such situation allows us to suppose that age hinders percentage of excess weight loss after surgery.

### Conclusion

As verified during the studied period, the bariatric surgery was an efficient method for treatment of the morbidly obese, and the postoperative follow-up showed to be essential to assure nutritional follow-up with adequate dietary counseling regarding the impact of ponderal loss.

**Indexing terms:** bariatric surgery; weight loss; obesity, morbid.

## INTRODUÇÃO

A perda ponderal importante que ocorre como consequência da cirurgia bariátrica, contribui em grande parte para o tratamento das co-morbidades induzidas pela obesidade, bem como para a melhora na qualidade de vida<sup>1-4</sup>. O impacto do tratamento cirúrgico na saúde do paciente, permite também reduzir direta ou indiretamente os custos com a saúde<sup>1</sup>.

Segundo a Organização Mundial da Saúde, obesidade mórbida é assim considerada quando o índice de massa corporal (IMC) do indivíduo for maior ou igual a 40kg/m<sup>2</sup>, o que está relacionado com o risco de co-morbidade muito elevado<sup>5</sup>. Este tipo de obesidade tem aumentado muito no mundo, sendo que no Brasil, segundo dados do inquérito nacional de 1997, a prevalência estava em torno de 12,4% para mulheres e 7,0% para homens. Se forem

incluídos casos de sobrepeso (IMC  $\geq 25$ kg/m<sup>2</sup>), estes valores elevam-se para 38,5% dos homens e 39,0% das mulheres<sup>6</sup>. Nos Estados Unidos, a prevalência de obesidade mórbida é estimada em 4,7%<sup>7</sup>. No Brasil, estes dados não estão totalmente definidos, porém estima-se que estejam em torno de 0,5%-1,0% da população adulta<sup>8</sup>. A obesidade mórbida representa risco eminente à vida e, portanto, deve ser tratada de maneira definitiva, considerando-se os casos em que o tratamento conservador se mostrou ineficaz. Segundo o *National Institute of Health* (NIH)<sup>9</sup>, para pacientes com obesidade mórbida, o tratamento cirúrgico é a melhor opção para a perda de peso e sua manutenção a longo prazo. São candidatos à cirurgia, segundo critérios do consenso do NIH, 1992, pacientes com IMC acima ou igual a 40kg/m<sup>2</sup> e pacientes com IMC entre 35kg/m<sup>2</sup> e 39,9kg/m<sup>2</sup> com alguma co-morbidade associada à obesidade.

A cirurgia para o tratamento da obesidade mórbida tem se mostrado um método eficaz em

adultos<sup>9-12</sup>. A cirurgia bariátrica é aceita atualmente como a ferramenta mais eficaz no controle e tratamento da obesidade mórbida. Os principais benefícios decorrentes desta cirurgia são a perda e a manutenção do peso a longo prazo, melhora das doenças associadas, melhora e percepção do comportamento alimentar com conseqüente melhora na qualidade de vida<sup>1,3,13</sup>. Dentre as técnicas utilizadas atualmente, considera-se como padrão ouro em cirurgias bariátricas, a gastroplastia redutora com derivação gastrojejunal em Y-de-Roux (GRGYR), devido à sua baixa morbi-mortalidade e alto grau de eficácia. Este tipo de cirurgia mista está associado a uma saciedade precoce e à intolerância a doces, resultando em perda de peso significativamente maior do que em outras gastroplastias<sup>13</sup>. Os resultados de perda ponderal após a cirurgia, apontam uma redução intensa e duradoura. O estudo realizado por Capella, por exemplo, relata em média 77% de perda do excesso de peso em cinco anos, com falhas (perda menor que 25% do excesso de peso, em 3% dos casos)<sup>14</sup>. O objetivo principal deste tipo de tratamento cirúrgico e nutricional é melhorar a qualidade de vida através da perda de peso adequada, lembrando a quantidade e o tipo de alimento a ser consumido e buscando-se o bem estar físico e emocional para que a perda de peso não acarrete desnutrição<sup>15</sup>. Considerando a problemática atual da obesidade mórbida e de seu tratamento, o propósito deste estudo foi avaliar a perda ponderal no período de 12 meses pós-operatório, de pacientes submetidos à cirurgia de gastroplastia redutora laparoscópica "tipo Capella modificado".

## MÉTODOS

Foi realizado um estudo prospectivo com 90 pacientes portadores de obesidade mórbida, submetidos à gastroplastia redutora laparoscópica "tipo Capella modificado", sendo 61 pacientes do sexo feminino (67,77%) e 29 pacientes do sexo masculino (32,22%). O estudo realizou-se no período entre janeiro de 2002 a outubro de 2004, em uma clínica privada, após os pacientes assinarem o termo

de consentimento livre e esclarecido. Para a seleção dos participantes do estudo, adotou-se como critério de inclusão na amostra, todos os pacientes com acompanhamento regular durante o período de seguimento pós-operatório estabelecido.

O trabalho foi conduzido por meio de um protocolo próprio de coleta de dados, o qual continha informações sobre a identificação do paciente (nome, idade, sexo, diagnóstico, complicações, tipo de cirurgia) e dados de avaliação nutricional como: peso pré e pós-operatório, altura, índice de massa corporal pré e pós-operatório, peso ideal, excesso de peso e porcentagem de perda de excesso de peso (%PEP) no período após 3, 6 e 12 meses de pós-operatório. Para classificar o estado nutricional dos pacientes do estudo, no período pré-operatório, foi utilizado o IMC segundo critérios da *World Health Organization*<sup>16</sup>. Para obtenção do peso e altura, foi utilizada balança eletrônica digital (da marca Filizola®), com capacidade para 300kg, com divisão de 100g e antropômetro com capacidade para 1,90m. Foram excluídos da amostra os sujeitos que não realizaram o período completo de acompanhamento nutricional acima citado. Desta forma, optou-se por considerar como participantes neste estudo, aqueles pacientes presentes em cada seguimento de pós-operatório. Para o cálculo do peso ideal, utilizou-se uma fórmula específica para obesos mórbidos submetidos à cirurgia de obesidade<sup>17</sup>, como segue:

$$\text{Homens: PI} = 61,2328 + [(A - 1,6002) \times 53,5433]$$

$$\text{Mulheres: PI} = 53,975 + [(A - 1,524) \times 53,5433],$$

onde: PI=Peso ideal e A=Altura.

O excesso de peso (EP) foi calculado utilizando-se a seguinte fórmula:

$$\text{EP} = \text{PA} - \text{PI}, \text{ onde PA} = \text{peso atual e PI} = \text{peso ideal, segundo Deitel}^{17}. \text{ A porcentagem de perda de excesso de peso (\% PEP) foi estabelecida de acordo com a fórmula: } \% \text{PEP} = \frac{100 \times \text{PP}}{\text{EP}}$$

A técnica cirúrgica adotada foi realizada por laparoscopia (técnica de gastroplastia redutora laparoscópica). Após a realização do pneumoperitônio e colocação dos trocartes, o ângulo de

Treitz foi localizado e, a 30 ou 40cm deste, realizou-se enterectomia com endogrampeadores. Em seguida, foram seccionados mais 150 a 200cm e realizado êntero-êntero anastomose latero-lateral com endogrampeadores. O orifício de entrada do endogrampeador foi fechado com sutura contínua de fio absorvível. A seguir fechou-se a brecha do mesentério com fio inabsorvível. A alça foi introduzida pelo mesocólon, fixada com fio inabsorvível na retrocavidade, posteriormente ao estômago. Em seguida realizou-se a gastroplastia com endogrampeadores, sendo o primeiro disparo perpendicular à pequena curvatura, ao nível do segundo vaso. Os demais disparos (2 ou 3) foram realizados paralelamente à pequena curvatura, junto à sonda orogástrica tipo Fouchet número 11, até o ângulo de His. O reservatório gástrico teve as linhas do grampeador reforçadas com sutura contínua de fio absorvível. Tracionou-se a alça deixada na retrocavidade, a qual foi interposta entre o reservatório e o estômago excluído. Realizou-se então a gastroenteroanastomose, calibrada pela sonda de Fouchet, com sutura posterior em 2 planos e anterior em plano único extramucoso, sendo todos os planos realizados com fio absorvível. Por fim, foi colocado um dreno siliconado aspirativo para monitorização da anastomose<sup>18</sup>.

Os dados foram processados nos programas Excel, versão 6.0 e *Statistical Analysis System (SAS)*<sup>19</sup>, versão 8.02, sendo efetuada uma análise descritiva, caracterizando o grupo estudado e verificando a relação entre as variáveis peso, IMC, %PEP e os tempos de seguimento no período de 3, 6 e 12 meses de pós-operatório, idade e sexo, através de medidas de posição e dispersão para as variáveis contínuas e tabelas de frequência para as variáveis categóricas. Para a comparação de medidas contínuas entre 2 grupos, foi utilizado o teste de Mann-Whitney e para explicar a variabilidade das medidas em função dos fatores tempo de seguimento, idade e sexo, foi utilizada a análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas, com transformação por postos (*ranks*). Para as comparações múltiplas foi aplicado o teste de perfil por contrastes. As correlações foram realizadas pelo coeficiente de Spearman, para verificar a existência de associação linear entre as

variáveis. Este coeficiente variou de -1 a 1, com valores próximos dos extremos indicando correlação negativa ou positiva, respectivamente, e valores próximos de zero não indicaram correlação<sup>20-22</sup>. O nível de significância adotado foi de 5% ( $p < 0,05$ ).

## RESULTADOS

Foram avaliados 90 pacientes adultos com obesidade mórbida, sendo 67,8% do sexo feminino e 32,2% do sexo masculino, com idade média de  $37,7 \pm 11,5$  anos ( $38,46 \pm 10,96$  para o sexo feminino e  $36,14 \pm 12,78$  para o sexo masculino), sendo todos submetidos a gastroplastia redutora laparoscópica "tipo Capella modificado".

A análise descritiva geral da população estudada mostrou que os pacientes partiram de um peso médio pré-operatório de  $128,2 \pm 28,6$ kg, apresentando uma perda ponderal média no período de 3 meses de pós-operatório de 24,2kg. Com 3, 6 e 12 meses de pós-operatório, o peso médio foi de  $103,9 \pm 23,0$ kg,  $94,1 \pm 19,9$ kg e  $84,1 \pm 19,6$ kg, respectivamente (Tabela 1). Observou-se que a

**Tabela 1.** Análise descritiva da população estudada.

Análise	População (n=90)		
	Média	Desvio-padrão	Mediana
Idade	37,71	11,56	37,50
<i>Pré-operatório</i>			
Peso (kg)	128,22	28,62	121,70
Altura (m)	1,67	0,10	1,65
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	45,51	7,81	43,06
Peso ideal (kg)	62,99	6,37	60,72
Excesso peso (kg)	65,23	24,79	58,51
<i>Aos 3 meses de pós-operatório</i>			
Peso (kg)	103,97	23,09	96,70
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	36,95	6,50	35,58
%PEP	38,14	13,84	36,04
<i>Aos 6 meses de pós-operatório</i>			
Peso (kg)	94,18	19,91	90,75
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	33,50	5,69	32,82
%PEP	53,60	15,11	52,54
<i>Aos 12 meses de pós-operatório</i>			
Peso (kg)	84,17	19,68	81,00
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29,91	5,64	29,05
%PEP	69,93	17,22	68,45

porcentagem maior de perda ponderal ocorreu nos primeiros 3 meses de pós-operatório.

Quando segmentado por sexo, observou-se que não houve diferença significativa da idade entre os sexos ( $p=0,3948$ ). Já quanto às variáveis estudadas (altura, peso e IMC pré-operatório, peso pós-operatório e excesso de peso), verificou-se no período pré-operatório, diferença significativa para o excesso de peso entre os sexos ( $p<0,0001$ ), sendo o excesso de peso maior nos homens (Tabela 2).

Ao longo do período de seguimento de 3, 6 e 12 meses de pós-operatório, observou-se uma perda ponderal na população estudada, embora não comprovada estatisticamente ( $p=0,4448$  para o sexo feminino e  $p=0,4256$  para o sexo masculino). Verificou-se influência da idade na variabilidade do peso para o sexo feminino (0,0082), não ocorrendo a mesma influência para o sexo masculino (0,0314), ou seja, a idade influenciou só no caso das mulheres. Segundo o coeficiente de correlação de Spearman, a correlação encontrada entre a idade e o peso foi a seguinte: peso no pré-operatório:  $r=0,08626$ ,  $p=0,5086$ ; peso nos 3 meses de pós-operatório:  $r=0,08784$ ,  $p=0,5008$ ; peso nos 6 meses de pós-operatório:  $r=0,25809$ ,  $p=0,0446$ ; peso nos 12 meses de pós-operatório:  $r=0,34785$ ,  $p=0,0060$ . Observou-se que, a partir de 6 meses de pós-operatório, quanto maior era a idade, menor era a perda de peso.

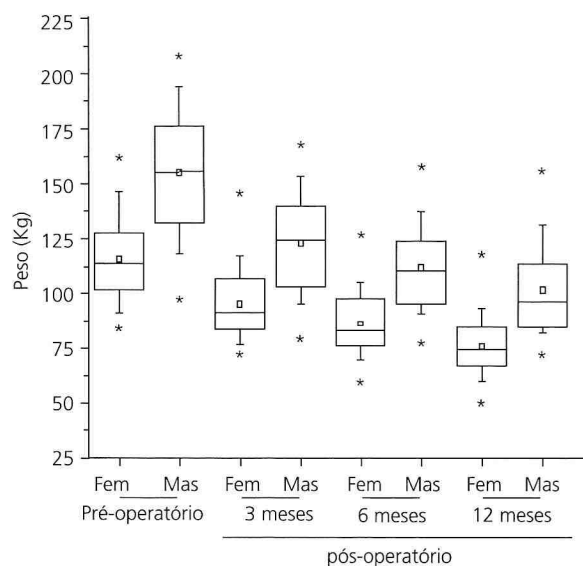
Para a análise do IMC, não foi necessário dividir por sexo, pois não houve diferença significativa deste dado entre os sexos ( $p=0,8064$ ), nem ao longo do tempo. Ocorreu influência da idade na variabilidade do IMC ( $p<0,0001$ ), observando-se que a idade e a medida registradas no pré-operatório é o que fez variar o IMC. A correlação encontrada entre idade e IMC em cada período de pós-operatório, segundo o coeficiente de correlação de Spearman, foi a seguinte: IMC no pré-operatório:  $r=0,11797$ ,  $p=0,2681$ ; IMC nos 3 meses de pós-operatório:  $r=0,15901$ ,  $p=0,1344$ ; IMC nos 6 meses de pós-operatório:  $r=0,25853$ ,  $p=0,0139$ ; IMC nos 12 meses de pós-operatório:  $r=0,35340$ ,  $p=0,0006$ . Observa-se que, para ambos os sexos, a partir dos 6 meses de pós-operatório, quanto maior a idade, maior é o IMC.

**Tabela 2.** Análise descritiva da população estudada durante o período de seguimento, por sexo.

Análise	n	Média	Desvio-padrão	Mediana
<i>No pré-operatório</i>				
Sexo feminino				
Peso (kg)	61	115,58	18,95	113,00
Altura (m)	61	1,62	0,06	1,64
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	61	43,79	6,89	41,58
Peso PI (kg)	61	59,37	3,20	60,19
EP (kg)	61	56,21	18,22	52,81
Sexo masculino				
Peso (kg)	29	154,80	27,46	155,20
Altura (m)	29	1,78	0,08	1,78
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29	49,14	8,49	48,60
PI (kg)	29	70,60	4,28	70,86
EP (kg)	29	84,20	26,30	83,14
<i>P-valor (Mann-Whitney) = &lt;0,0001</i>				
<i>Aos 3 meses de pós-operatório</i>				
Sexo feminino				
Peso (kg)	61	94,96	16,60	91,20
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	61	35,96	5,92	35,00
%PEP	61	37,51	14,08	35,47
Sexo masculino				
Peso (kg)	29	122,94	23,55	124,00
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29	39,05	7,26	39,33
%PEP	29	39,44	13,49	36,98
<i>Aos 6 meses de pós-operatório</i>				
Sexo feminino				
Peso (kg)	61	86,01	14,32	83,00
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	61	32,62	5,42	32,13
%PEP	61	53,88	17,16	52,70
Sexo masculino				
Peso (kg)	29	111,37	19,22	110,00
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29	35,36	5,90	34,38
%PEP	29	53,01	9,67	51,94
<i>Aos 12 meses de pós-operatório</i>				
Sexo feminino				
Peso (kg)	61	76,10	13,49	74,50
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	61	28,86	5,04	28,33
%PEP	61	72,07	18,49	71,59
Sexo masculino				
Peso (kg)	29	101,15	20,03	96,00
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29	32,12	6,28	29,86
%PEP	29	65,44	13,37	66,81

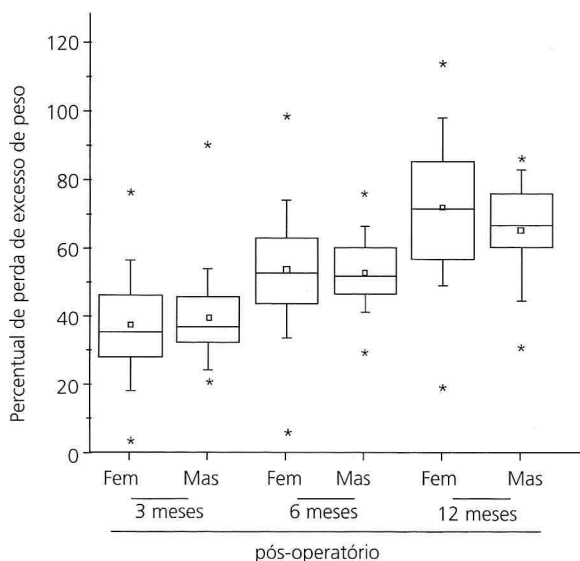
Na análise da %PEP observou-se que não houve mudança significativa entre os sexos; entre-

tanto, para ambos os sexos verificou-se mudança significativa na %PEP ao longo do período de seguimento de 3, 6 e 12 meses de pós-operatório ( $p < 0,0001$ ). Observou-se também influência da idade na variabilidade da %PEP. Foi encontrada correlação negativa entre idade e %PEP (3 meses de



**Figura 1.** Box-plot das variáveis analisadas no período de 12 meses, segmentado por sexo (Peso).

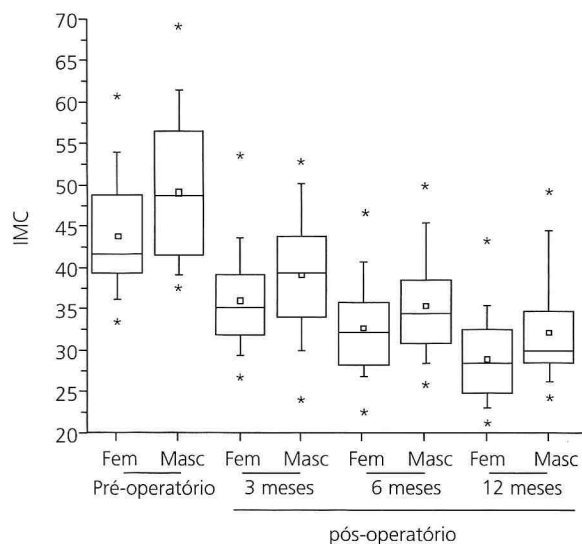
Nota: Fem: feminino; Mas: Masculino.



**Figura 2.** Box-plot das variáveis analisadas no período de 12 meses, segmentado por sexo (%PEP).

Nota: Fem: feminino; Mas: Masculino.

pós-operatório:  $r = -0,12205$ ,  $p = 0,2518$ ; 6 meses de pós-operatório:  $r = -0,28187$ ,  $p = 0,0071$ ; 12 meses de pós-operatório:  $r = -0,39382$ ,  $p = 0,0071$ ), segundo o coeficiente de correlação de Spearman; ou seja, quanto maior a idade, menor a %PEP a partir de 6 meses de pós-operatório (Figuras 1, 2 e 3).



**Figura 3.** Box-plot das variáveis analisadas no período de 12 meses, segmentado por sexo (%IMC).

Nota: Fem: feminino; Mas: Masculino; IMC: índice de massa corporal.

## DISCUSSÃO

O objetivo deste trabalho foi avaliar a perda ponderal no período de 12 meses de pós-operatório de pacientes submetidos à cirurgia de gastroplastia redutora laparoscópica "tipo Capella Modificado". Este estudo prospectivo foi conduzido com 90 pacientes adultos que estavam em seguimento regular, sob cuidados de uma equipe multidisciplinar de tratamento de pacientes com obesidade mórbida submetidos à cirurgia bariátrica. A %PEP nos pacientes estudados não foi significativa ao longo do período de 12 meses, mas houve mudança significativa na %PEP ao longo das avaliações para ambos os sexos. Este estudo confirma a eficácia da gastroplastia laparoscópica "tipo Capella Modificado" para o tratamento de pacientes com obesidade mórbida.

Esta técnica cirúrgica promove uma perda ponderal consistente nestes pacientes e assim, o seguimento desta população a longo prazo torna-se fundamental para o acompanhamento da ingestão alimentar e da perda ponderal, sendo crucial para o sucesso do tratamento, a motivação do paciente. Este trabalho procurou avaliar o impacto da cirurgia bariátrica na evolução ponderal destes pacientes.

Na população em geral, quando não segmentada por sexo, verificou-se 38,1% de perda de excesso de peso após 3 meses de pós-operatório, 53,6% após 6 meses e 70,0% após 12 meses<sup>23</sup>, contrastando com outros trabalhos da literatura pertinente, onde foi relatado uma %PEP de 47,2%, 61,2% e 81,1%, no período de 3, 6 e 12 meses de pós-operatório, respectivamente<sup>10-12</sup>. Nossos dados apontaram 70,0% de perda ponderal, um ano após a cirurgia. Estas observações parecem estar associadas ao fato de que, nos primeiros meses de pós-operatório, os pacientes em geral passam por uma fase de transição dietética, a qual se inicia com a ingestão de dietas líquidas restritas, passando posteriormente para dietas com consistência pastosa e branda. É sabido que dietas líquidas e/ou pastosas tradicionalmente apresentam baixa densidade energética, acarretando conseqüentemente uma perda ponderal progressiva. No entanto, nestas situações, há a necessidade desta conduta dietética, em função do quadro de adaptação cirúrgica apresentado.

Esta situação já foi citada anteriormente pelo NIH<sup>9</sup>, numa conferência de cirurgia gastrointestinal para a obesidade mórbida, mostrando que uma perda ponderal substancial, geralmente ocorre entre 18 e 24 meses de pós-operatório, sendo comum esta perda no período de 2 a 5 anos após a operação. Frente a esta realidade, o acompanhamento nutricional no pós-operatório de cirurgia bariátrica, torna-se fundamental para garantir a monitoração da evolução de perda ponderal dos pacientes, assim como a monitoração do seu estado nutricional. Após 12 meses de pós-operatório, os pacientes apresentaram  $70 \pm 17,2\%$  de %PEP, sendo que os pacientes

do sexo feminino apresentaram  $72 \pm 18,5\%$  de %PEP, porcentagem superior aos pacientes do sexo masculino ( $65,4 \pm 13,4\%$ ). No entanto, esta %PEP não foi significativa entre os sexos. É importante salientar que, neste estudo, 67,78% dos pacientes são do sexo feminino e que, em média, os homens apresentaram peso, IMC e %PEP pré-operatórios superiores aos das mulheres.

Um estudo realizado por Capella<sup>14</sup> relatou em média 77% de perda do excesso de peso em cinco anos, o que nos mostra a necessidade de acompanhamento a longo prazo destes pacientes. Outro estudo relatou perda de 65% a 80% do excesso de peso, que ocorreu no período de 12 a 18 meses de pós-operatório<sup>24</sup>. Como nossos dados mostraram correlação negativa entre idade e %PEP, tal situação nos permite supor que a idade dificulta a %PEP após a cirurgia.

A meta de um programa de cirurgia bariátrica para pacientes com obesidade mórbida, é a redução das co-morbidades associadas à doença. No nosso estudo, a maioria dos pacientes apresentou resultado satisfatório. Este método permite a avaliação de cada paciente individualmente, através do acompanhamento de rotina estabelecido. Normalmente, no primeiro ano de pós-operatório, os pacientes perdem aproximadamente 50% de seu peso corporal<sup>25</sup>. Pacientes que ingerem rapidamente a alimentação, geralmente desenvolvem episódios de vômitos e apresentam aversão ao consumo de leite, podendo tornar-se seriamente desnutridos e com deficiências vitamínicas (especialmente deficiência de tiamina), devido ao consumo energético inadequado; aqueles pacientes que desenvolvem desnutrição, não necessariamente perdem mais peso do que aqueles que permanecem dentro dos limites de normalidade<sup>12</sup>. MacLean et al.<sup>25</sup> classificam tais cirurgias como não satisfatórias, se os pacientes apresentarem uma perda ponderal abaixo de 25% do peso pré-operatório; satisfatórias, quando houver mais de 25% de perda ponderal sobre o peso pré-operatório e classificam como de bom resultado as que apresentam perda ponderal dentro de 30% do peso ideal. Rheinhold<sup>26</sup>, já classifica a perda ponderal

desde falha a excelente baseando-se na %PEP. É importante salientar que estes parâmetros variam de estudo para estudo, o que justificaria a continuidade de outras investigações do assunto. Brolin et al.<sup>27</sup> compararam o sucesso do tratamento baseado em três parâmetros diferentes de perda ponderal, como: perda de mais de 25% do peso pré-operatório, perda maior ou igual a 50% do excesso de peso e perda dentro de 50% do peso ideal, embora pacientes obesos com  $IMC \geq 50$  percam mais peso do que aqueles com obesidade mórbida com IMC entre 40 e 50. No entanto, esta definição utilizada como sucesso terapêutico poderia influenciar outras metas de tratamento.

Durante a fase de seguimento dos pacientes no presente trabalho, foi observada uma adesão favorável ao tratamento, uma vez que os pacientes compareciam aos retornos previamente estabelecidos mensalmente, nos 12 meses de pós-operatório. Isto se deve, sem dúvida, à consciência das conseqüências que esta doença acarreta para a qualidade de vida, dada a alta freqüência de morbidade associada, responsável pelo termo "obesidade mórbida", a redução da expectativa de duração de vida e a altíssima probabilidade de fracasso dos tratamentos conservadores (perda de peso insuficiente e recidivas), baseados na utilização de dietas, medicamentos, psicoterapia e exercícios físicos<sup>28</sup>. De maneira geral, estudos e relatos de casos mostram uma melhora consistente da qualidade de vida de pacientes em pós-operatório de cirurgia bariátrica e melhora de quadros depressivos, ansiosos, alimentares e de insatisfação com a imagem corporal<sup>1-3,29,30</sup>. Em um estudo recente<sup>30</sup>, avaliando a qualidade de vida em obesos mórbidos, antes e após a cirurgia bariátrica (gastroplastia redutora de Fobi-Capella), foi detectada uma melhora estatisticamente significativa da qualidade de vida, quanto aos aspectos de saúde geral, habilidade funcional e vitalidade, com um desenvolvimento progressivo das condições físicas observadas.

Para uma boa evolução pós-cirurgia os pacientes devem estar habilitados a participar do tratamento e do seguimento a longo prazo, cabendo

às equipes multidisciplinares estabelecer um acompanhamento adequado. Diante do crescente número de centros de cirurgia bariátrica, da complexidade e multidisciplinaridade com que os pacientes obesos devem ser abordados, devemos salientar que toda a equipe deve estar atenta à evolução de seus pacientes. Em relação à técnica cirúrgica, podem-se destacar os benefícios da cirurgia laparoscópica, como o tempo de hospitalização mais curta, o retorno precoce às atividades normais, a redução da dor e o melhor resultado estético, com menor incidência de hérnias e menor resposta imunológica à cirurgia<sup>31</sup>. A gastroplastia redutora laparoscópica "tipo Capella modificado" é uma cirurgia mista com componente restritivo maior e menor componente disabsortivo, sendo considerada o padrão-ouro em cirurgia bariátrica por sua baixa morbi-mortalidade e alto grau de eficácia. Este tipo de cirurgia mista está associado a uma saciedade precoce e intolerância a doces com perda de peso maior que em outros tipos de gastroplastias<sup>13</sup>.

## CONCLUSÃO

Os achados encontrados no presente trabalho permitem concluir que a gastroplastia redutora laparoscópica "tipo Capella Modificado" é um método eficaz no tratamento dos obesos mórbidos. O seguimento pós-operatório destes pacientes é fundamental para garantir o acompanhamento nutricional, para monitorar a evolução dos pacientes em relação à perda de peso, aspectos alimentares, adesão a dieta, no sentido de promover o aconselhamento dietético adequado e o impacto na perda ponderal.

## REFERÊNCIAS

1. Suter M, Giusti V. Surgical options of obesity treatment: results and complications. *Rev Med Suisse*. 2005; 1(12):832-6.
2. Suter M, Giusti V. Impact of bariatric surgery on health and quality of life of obese patients. *Rev Med Suisse*. 2005; 1(12):837-40.

3. Ogden J, Clementi C, Aylwin S, Patel A. Exploring the impact of obesity surgery on patients health status: a quantitative and qualitative study. *Obes Surg.* 2005; 15(2):266-72.
  4. Ballantyne GH, Fascrs F. Measuring outcomes following bariatric surgery: weight loss parameters, improvement in co-morbid conditions, change in quality of life and patient satisfaction. *Obes Surg.* 2003; 13(11):954-64.
  5. World Health Organization. Obesity-Preventing and managing the global epidemic. Geneva: WHO; 1998.
  6. Clinical guidelines on identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. The evidence report. Bethesda: National Institutes of Health; 1998.
  7. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among USA adults, 1999-2000. *JAMA.* 2002; 288(14):1723-7.
  8. Primeiro Consenso Latino-Americano de Obesidade. Rio de Janeiro; 1998.
  9. National Institute of Health Consensus Development Conference Statement. Gastrointestinal surgery for morbid obesity. *Am J Clin Nutr.* 1992; 55(2): 615s-9s.
  10. Raymond JL, Schipke CA, Becker JM, Lloyd RD, Moody FG. Changes in body composition and dietary intake after gastric partitioning for morbid obesity. *Surgery.* 1986; 99(1):15-9.
  11. Updegraff TA, Neufeld NJ. Protein, iron and folate status of patients prior to and following surgery for morbid obesity. *J Am Diet Assoc.* 1981; 78(2):135-40.
  12. Maclean LD, Rhode BM, Shizgal HM. Nutrition following gastric operations for morbid obesity. *Ann Surg.* 1983; 198(3):347-55.
  13. Szego T, Mendes CJL, Bitran A. Derivação gastrojejunal por laparoscopia com e sem anel. In: Garrido AB Jr. *Cirurgia da obesidade.* Sao Paulo: Atheneu; 2002. p.189-96.
  14. Capella JF, Capella RF. The weight reduction operation of choice: vertical banded gastroplasty or gastric bypass? *Am J Surg.* 1996; 171(1):74-9.
  15. Cambi MPC, Michels G, Marchesine JB. Aspectos nutricionais e de qualidade de vida em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica. *Rev Bras Nutr Clin.* 2003; 18(1):8-15.
  16. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva: WHO; 1995. p.452.
  17. Deitel M, Greenstein RJ. Recommendations for reporting weight-loss. *Obes Surg.* 2003; 13(2): 159-60.
  18. Higa KD, Boone KB, Davies OG. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity: technique and preliminary results of our first 400 patients. *Arch Surg.* 2000; 135(9):1029-33.
  19. The SAS System for Windows (Statistical Analysis System), versão 8.02. Cary, NC: SAS Institute Inc; 1999-2001.
  20. Conover WJ. Practical nonparametric statistics. New York: John Wiley & Sons; 1971.
  21. Fleiss JL. Statistical methods for rates and proportions. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons; 1981.
  22. Montgomery DC. Design and analysis of experiments. 3rd ed. New York: John Wiley & Sons; 1991.
  23. Faria OP, Pereira VA, Gangoni CMC, Lins RD, Leite S. Obesos mórbidos tratados com gastroplastia redutora com bypass gástrico em Y-de-Roux. *Análise de 160 pacientes.* *Brasília Méd.* 2002; 39(1/4):26-34.
  24. Brolin RE. Gastric bypass. *Surg Clin North Am.* 2001; 81(5):1077-85.
  25. Maclean LD, Rhode BM, Shizgal HM. Gastroplasty for obesity. *Surg Gynecol Obstet.* 1981; 153(2):200-8.
  26. Rheinhold RB. Critical analysis of long-term weight-loss following gastric bypass. *Surg Gynecol Obstet.* 1982; 155(3):385-94.
  27. Brolin RE, Kender HA, Gorman RC, Cody RP. The dilemma of outcome assessment after operations for morbid obesity. *Surgery.* 1989; 105(3):337-46.
  28. Garrido AB Jr. Cirurgia em obesos mórbidos: experiência pessoal. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2000; 44(1):106-13.
  29. Segal A, Libanori HT, Azevedo A. Bariatric surgery in a patient with possible psychiatric contraindications. *Obes Surg.* 2002; 12(4):598-601.
  30. Barreto Villela N, Braghrolli Neto O, Lima Curvello K, Eduarda Paneili B, Seal C, Santos D, et al. Quality of life of obese patients submitted to bariatric surgery. *Nutr Hosp.* 2004; 19(6):367-71.
  31. Westling A, Gustavsson S. Laparoscopic versus open roux-en-y gastric bypass: a prospective randomized trial. *Obes Surg.* 2001; 11(9):284-92.
- Recebido em: 5/10/2005  
Versão final reapresentada em: 9/10/2006  
Aprovado em: 19/10/2006



# CORRELAÇÃO ENTRE QUALIDADE DE VIDA DE MULHERES OBESAS E A PRÁTICA DO *DEEP WATER RUNNING* PELA ANÁLISE CANÔNICA<sup>1</sup>

## *CORRELATION BETWEEN QUALITY OF LIFE AND DEEP WATER RUNNING IN OBESE WOMEN THROUGH CANONIC ANALYSIS*

Sérgio Ricardo PASETTI<sup>2</sup>  
Aguinaldo GONÇALVES<sup>3</sup>  
Carlos Roberto PADOVANI<sup>4</sup>  
Flávio Ferrari ARAGON<sup>5</sup>

### RESUMO

#### **Objetivo**

Investigar a correlação entre mudanças de aptidão física e qualidade de vida em obesas através do *deep water running* em intervenção de 17 semanas (três sessões semanais), sem dieta específica.

#### **Métodos**

Estudo quase-experimental de grupo único, com avaliação inicial e final. Avaliaram-se 31 mulheres (38 a 57 anos) com 30 a 40% de gordura. Consideraram-se percentual de gordura, circunferências, condição

---

<sup>1</sup> Artigo elaborado a partir da dissertação de S.R. PASETTI, intitulada "Deep water running para redução da gordura corporal em mulheres obesas na meia idade: estudo de intervenção em Campinas, SP". Universidade Estadual de Campinas; 2005.

<sup>2</sup> Mestre em Ciências do Esporte, Departamento de Ciências do Esporte, Faculdade de Educação Física, Universidade Estadual de Campinas. Av. Érico Veríssimo, 701, 13083-851, Caixa Postal 6134, Campinas, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: S.R. PASETTI. E-mail: <srpasetti@hotmail.com>.

<sup>3</sup> Professor, Departamento de Ciências do Esporte, Faculdade de Educação Física, Universidade Estadual de Campinas. Campinas, SP, Brasil.

<sup>4</sup> Professor, Departamento de Bioestatística, Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista. Botucatu, SP, Brasil.

<sup>5</sup> Professor Doutor, Departamento de Bioestatística, Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista. Botucatu, SP, Brasil.

cardiorrespiratória, flexibilidade, força e qualidade de vida. Aplicaram-se, com 5% de significância, o teste "t" de Student, teste não-paramétrico de Wilcoxon e análise canônica para associação entre qualidade de vida e aptidão física.

### Resultados

Constatou-se melhora da condição cardiorrespiratória ( $p < 0,001$ ), da força ( $p < 0,001$ ), da flexibilidade ( $p < 0,001$ ), redução da gordura corporal ( $p < 0,001$ ), aumento da massa muscular ( $p < 0,001$ ) e evolução da qualidade de vida nos domínios físico ( $p < 0,001$ ), psicológico ( $p < 0,001$ ) e das relações sociais ( $p < 0,005$ ). O valor de 0,83 ( $p < 0,01$ ) da análise canônica apontou correlação significativa entre qualidade de vida e aptidão física.

### Conclusão

Observou-se o efeito singular do *deep water running*, indicando que este tipo de exercícios físicos pode efetivamente beneficiar a evolução da qualidade de vida de obesas.

**Termos de indexação:** exercício; mulheres; obesidade; qualidade de vida.

## ABSTRACT

### Objective

To investigate the association between changes in physical fitness and quality of life effected through deep water running practice during a 17-week intervention (three weekly sessions), with no food restrictions.

### Methods

In a quasi-experimental single group study, thirty-one obese women (38–57 years old) with 30 to 40% body fat were evaluated. Data on fat percentage, body circumferences, cardio-respiratory performance, strength, flexibility, and quality of life were collected. Student's t-test, Wilcoxon's non-parametric test and canonic correlation coefficient were adopted for analyzing the association between physical fitness and quality of life. Discussions of data results consider 5% as the significance threshold.

### Results

The values obtained indicate increases in cardio-respiratory condition ( $p < 0,001$ ), improvement in flexibility ( $p < 0,001$ ) and strength ( $p < 0,001$ ), body fat reduction ( $p < 0,001$ ), muscle mass gain ( $p < 0,001$ ) and quality of life improvement in physical ( $p < 0,001$ ), psychological ( $p < 0,001$ ) and social relationships ( $p < 0,005$ ) perspectives. The canonic analysis indicated a significant correlation between changes in quality of life and physical fitness, 0.83 ( $p < 0.01$ ).

### Conclusion

The results indicate that the practice of a singular physical exercise such as deep water running has beneficial effects on the quality of life of obese women.

**Indexing terms:** exercise; women; obesity; quality of life.

## INTRODUÇÃO

A obesidade, além de ser um dos maiores problemas de saúde pública e associar-se a doenças como *diabetes mellitus*, enfermidades cardiovas-

culares, apnéia noturna e problemas articulares degenerativos, reconhecidamente compromete a qualidade de vida (QV)<sup>1-3</sup>. Obesos podem ter dificuldades em participar de programas de condicionamento físico para redução da gordura corporal, por

diversos motivos, como rejeição da própria aparência física, estresse térmico e cansaço excessivo.

O exercício aquático é seguro e vantajoso para pessoas com excesso de gordura, pelo fato de estas flutuarem com maior facilidade e por haver baixo risco de hipertermia<sup>4</sup>. Atividades físicas (AF) em meio líquido são consideradas recurso eficaz para aumentar o dispêndio de energia e promover redução da massa gorda, além de, particularmente naqueles com maior adiposidade, reduzirem os riscos de lesões por sustentação<sup>5</sup>.

Entre os exercícios físicos realizados em ambiente aquático, há o *deep water running* (DWR) ou corrida em água profunda, em que o praticante utiliza flutuador preso à cintura, o que permite manter o corpo submerso até a linha dos ombros, com segurança, sem que haja contato com o fundo da piscina. Nestas condições, têm-se como aspectos positivos, a ausência de impacto devido à ausência de apoio no solo, além do acréscimo do empuxo, que eleva a resistência e dificulta o movimento<sup>6,7</sup>. O DWR contribui para o aprimoramento da aptidão cardiorrespiratória, mas há a necessidade de se documentarem outros benefícios, tais como aumento da força e da flexibilidade e diminuição da gordura<sup>8</sup>.

Frente a tais determinantes, o objetivo desta pesquisa consiste em descrever, avaliar e comparar a aptidão física e sua relação com a QV, antes e após intervenção através da prática do DWR.

## MÉTODOS

O estudo proposto, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas, parecer número 073/2003, caracterizou-se como quase-experimental do tipo grupo único com avaliações inicial e final<sup>9</sup>. Tomaram-se como variáveis dependentes: condição cardiorrespiratória, gordura corporal, força, massa muscular, flexibilidade e QV; a prática do DWR, como independente.

Foram excluídas voluntárias que apresentavam: uso de medicamentos beta-bloqueadores ou inibidores de apetite; participação em outros progra-

mas de exercícios físicos durante o período da coleta de dados; deficiência física ou gestação. Iniciou-se a intervenção com um grupo de 40 mulheres obesas que: i) necessitavam reduzir o percentual de gordura corporal através de exercícios físicos; ii) apresentavam percentual de gordura corporal entre 30% e 40% e iii) documentaram autorização médica para a prática de exercícios físicos. Concluíram o programa 31 voluntárias com idade de 38 a 57 anos. As perdas de seguimento ocorridas não se referiram a razões específicas do programa realizado, conforme indicado na Tabela 1.

O estudo foi realizado em estabelecimento particular na cidade de Campinas, SP, pelo fato de o mesmo atuar exclusivamente com DWR há dez anos e possuir a piscina necessária para esta prática, ou seja, medindo quinze metros de comprimento, oito metros de largura e 2,20 de profundidade.

Apesar da existência de vários instrumentos específicos para verificar a QV de obesos, no Brasil ainda não há notícia de nenhum em processo de validação<sup>10</sup>. Devido à sua ampla aplicação e porque engloba os vários aspectos da QV, sendo validado para a população brasileira, utilizou-se o questionário *World Health Organization Quality of Life Assessment* (WHOQOL).

A avaliação antropométrica obedeceu à seguinte seqüência: i) verificação da massa corporal

**Tabela 1.** Distribuição de freqüência das perdas de observação registradas no projeto.

Indicação das perdas	Freqüência	
	Relativa (n)	Absoluta (%)
Excesso de faltas ( $\geq 3$ sucessivas ou 6 interpoladas)	3	7,5
Mudança de residência para fora da Região Metropolitana	2	5,0
Entorse tornozelo (em atividade de lazer)	1	2,5
Indisponibilidade de horários	1	2,5
"Medo" de piscina funda	1	2,5
Abandono por razões desconhecidas	1	2,5
Total	9	22,5

em balança mecânica, com capacidade para 125kg com acuidade de 100g; ii) dobras cutâneas (DC) tripectral, suprailíaca e medial da coxa, segundo Jackson et al.<sup>12</sup>, em compasso de DC Lange®, capacidade para 50mm e; iii) circunferências de braços, porção mais volumosa do bíceps sem contração, e de coxas, porção mais volumosa com perna estendida<sup>13</sup>.

Para aptidão física aplicou-se a prova de flexibilidade "sentar" e "alcançar", proposto por Wells & Dillon<sup>14</sup>; o registro das forças de preensão manual (direita e esquerda) e toraco-lombar, respectivamente, através dos dinamômetros mecânicos Kratos®, capacidade total 100kgf, e Filizola® para até 200kgf, conforme indicado por Mathews<sup>15</sup>, além de avaliar-se a condição cardiorrespiratória, através do protocolo de Wilder, Brennan e Schotte, específico para DWR<sup>4</sup>.

O teste de DWR tem a finalidade de mensurar o tempo de duração, a maior frequência cardíaca e a cadência de movimentos atingidos pelo avaliado, sendo realizado através de corrida estacionária. Consiste em aquecimento de quatro minutos, com cadência (controlada por metrônomo) de 48 elevações da perna direita por minuto, e posteriormente, onze estágios de dois minutos de duração, sem intervalo. O primeiro estágio inicia-se com 66 elevações por minuto; são acrescidos 3 a 4 elevações para os demais, sendo os resultados anotados na planilha de avaliação da aptidão física em DWR.

Para avaliar a aptidão cardiorrespiratória, utilizaram-se os seguintes instrumentos: flutuador Aqua-Jogger®; cronômetro digital Technos®, modelo YP2151, unidade de medida 1/100; monitor de frequência cardíaca Polar®, modelo Acurrex, e metrônomo Quik Time®, modelo QT-5.

Após duas semanas de adaptação ao meio líquido e aprendizagem do DWR, com três sessões semanais de 52 minutos de duração, iniciou-se a fase de condicionamento físico. A periodização envolveu 17 semanas e a sistematização da intensidade de esforço (IE) foi baseada no método proposto por Karvonen et al.<sup>16</sup>, após os resultados obtidos no teste Wilder et al.<sup>4</sup>. Para aferir-se a FC de

repouso, as voluntárias permanecerem sentadas por cinco minutos antes da realização da avaliação cardiorrespiratória.

As IE para cada etapa da intervenção foram: da 3ª à 5ª semana, intensidade de 60% a 65% da FCR; da 6ª à 8ª semana: 65% a 70% da FCR; da 9ª à 11ª semana: 70% a 75% da FCR; da 12ª à 14ª semana: intensidade de 75% a 80% da FCR e; 15ª a 17ª semana: treinamento intervalado de alta intensidade com pausa ativa.

Os exercícios das últimas três semanas da periodização proposta distribuíram-se em dois blocos, com números específicos de estímulos. Após quinze minutos do início da sessão, com corrida na IE de 70% a 75% da FCR, era iniciada a primeira etapa de *sprints* (movimentos do DWR realizados em alta intensidade), com duração de 15 segundos, seguidos de 30 segundos de pausa ativa, ou seja, de movimentos do DWR realizados com baixa IE. Em seguida as voluntárias corriam por mais dez minutos na IE de 70% a 75% da FCR e posteriormente dava-se início à segunda etapa de *sprints*.

A 15ª semana consistiu de oito *sprints* para cada dia de aula; a 16ª semana teve dez *sprints* para cada dia de treino e a última contou com números específicos de estímulos em cada sessão: 13, 14 e 15 *sprints*, respectivamente.

As sessões eram compostas por três segmentos: i) alongamento e aquecimento, com duração de dez minutos; ii) parte principal: com 40 minutos de DWR em deslocamento, e; iii) volta à calma, ou seja, exercícios lentos e alongamento, para retorno gradual da frequência cardíaca e da pressão arterial aos níveis normais<sup>4</sup>. Esta última etapa era realizada ao longo de 2 minutos.

Em todas as aulas, as voluntárias utilizaram freqüencímetro Polar®, modelo Beat. A FC foi verificada e anotada em intervalos de 5 minutos, para acompanhar a IE estabelecida para cada sessão.

Ao final da atuação de campo, procederam-se às respectivas reavaliações para comparação do antes e do após. No plano analítico, exploratoriamente, aplicou-se o teste "t" de Student para variáveis de aptidão física e composição corporal

(CC) e o teste não-paramétrico de Wilcoxon para a QV<sup>17</sup>. De posse de tais resultados, indicando, globalmente, associação entre aptidão física e QV, buscou-se explorar a ação específica das variáveis através de análise canônica<sup>18</sup>. Empregou-se o nível de 5% de significância para as respectivas discussões<sup>19</sup>.

## RESULTADOS

A Tabela 2 mostra os resultados da análise estatística referentes à aptidão física e CC. Para a primeira, nota-se evolução relevante da flexibilidade, e da força de prensão manual direita e esquerda. Para CC observa-se redução do percentual de gordura corporal e aumento de massa muscular nas circunferências dos membros superiores e inferiores. Apenas o peso apresentou ganho sem significância.

Na Tabela 3 observam-se os valores de força toracolombar e cadência, que também apresentaram melhora significativa. Estas duas variáveis não aderiram à distribuição normal de probabilidades pelo

teste de Kolmogorov-Smirnov<sup>17</sup>, mesmo com transformação logarítmica e de raiz quadrada; portanto, os resultados estão indicados em mediana. A Tabela 4 aponta os resultados da avaliação da QV antes e após a prática do DWR. A atividade aquática pesquisada contribuiu significativamente para a perceptível melhora da QV nos domínios físico, psicológico e das relações sociais. O domínio meio ambiente não apresentou melhora significativa.

Verificou-se (Tabela 5) correlação significativa entre os domínios do WHOQOL-Abreviado e os indicadores de desempenho físico e CC: entre os primeiros destacam-se meio ambiente e principalmente relações sociais. Para aptidão física e CC, o mesmo ocorre com idade, percentual de gordura, circunferência da coxa direita e especialmente a força toracolombar. Contrariamente, os domínios físico e psicológico e os indicadores de aptidão física, flexibilidade e força de prensão manual, são as variáveis que têm menor nível de contribuição quando se considera a associação QV e atividade física.

**Tabela 2.** Média e desvio-padrão das variáveis estudadas e respectivos resultados do teste estatístico de comparação das avaliações inicial (AI) e final (AF).

Variável	AI		AF		Resultado do teste estatístico
	Média	Desvio-padrão	Média	Desvio-padrão	
Peso (kg)	73,290	9,180	74,16	9,350	0,37 ( $p>0,05$ )
Flexibilidade (cm)	23,420	6,660	25,77	6,590	5,77 ( $p<0,001$ )
Força de prensão mão direita (kgf)	28,400	5,510	31,52	6,550	3,06 ( $p<0,005$ )
Força de prensão mão esquerda (kgf)	27,270	4,940	31,44	6,810	3,83 ( $p<0,001$ )
Percentual de gordura corporal (%)	33,800	3,690	30,91	3,130	8,12 ( $p<0,001$ )
Densidade corporal ( $\text{g}/\text{cm}^3$ )	1,023	0,007	1,03	0,006	9,12 ( $p<0,001$ )
Circunferência do braço direito (cm)	33,910	2,480	35,54	2,530	6,04 ( $p<0,001$ )
Circunferência do braço esquerdo (cm)	33,100	2,620	35,03	2,250	8,02 ( $p<0,001$ )
Circunferência da coxa direita (cm)	62,880	6,020	65,36	6,460	7,61 ( $p<0,001$ )
Circunferência da coxa esquerda (cm)	61,280	5,660	63,74	6,270	7,82 ( $p<0,001$ )

**Tabela 3.** Mediana e semi-amplitude interquartilica das variáveis de aptidão física força toracolombar e cadência segundo avaliações inicial (AI) e final (AF).

Variável	AI		AF		Resultado do teste estatístico
	Mediana	Semi-amplitude	Mediana	Semi-amplitude	
Força toracolombar (kgf)	64,00	11,25	74,00	11,00	4,52 ( $p>0,001$ )
Cadência ( $n^\circ$ elevações perna direita/min)	69,00	2,63	76,00	4,00	4,19 ( $p<0,001$ )

**Tabela 4.** Resultado do teste não-paramétrico dos domínios (%) do WHOQOL-Abreviado segundo avaliações inicial (AI) e final (AF).

Medida Descritiva	Domínios							
	Físico		Psicológico		Relações sociais		Meio ambiente	
	AI	AF	AI	AF	AI	AF	AI	AF
Valor mínimo	32,14	35,71	37,50	37,50	41,67	41,67	28,12	28,12
1° quartil	60,71	67,86	54,17	66,67	58,33	75,00	47,66	50,78
Mediana	67,86	82,14	58,33	70,83	75,00	75,00	56,25	62,50
3° quartil	74,11	89,29	66,67	79,17	75,00	91,67	68,75	68,75
Valor máximo	100,00	96,43	83,33	95,83	100,00	100,00	87,50	93,75
Média	67,28	78,23	60,75	71,64	69,35	80,11	58,37	60,48
Desvio-padrão	15,89	13,50	10,91	12,52	16,86	15,16	13,43	14,56
Valor de $p$	$(p<0,001)$		$(p<0,001)$		$(p<0,005)$		$(p<0,05)$	

**Tabela 5.** Medidas de associação e coeficientes da correlação canônica entre o conjunto de variáveis de interesse e WHOQOL-Abreviado

Componentes variáveis	Coeficiente da variável	
WHOQOL	Domínio físico	- 0,2001
	Domínio psicológico	- 0,4817
	Domínio social	0,7530
	Domínio meio ambiente	0,4012
Aptidão física	Idade	0,6615
	Flexibilidade	- 0,0862
	Força toracolombar	0,9260
	Força de preensão manual direita	- 0,0248
	Força de preensão manual esquerda	- 0,3293
	Percentual de gordura	0,4221
	Circunferência braço direito	- 0,3145
	Circunferência braço esquerdo	0,2409
	Circunferência coxa direita	0,5516
	Circunferência coxa esquerda	- 0,2760
Cadência	- 0,2675	
Coeficiente de Correlação Canônica	0,83 ( $p<0,01$ )	

## DISCUSSÃO

No presente estudo, observou-se a influência do DWR para o ganho de aptidão física, diminuição da gordura corporal e desenvolvimento da percepção de QV em três domínios do WHOQOL-Abreviado (físico, psicológico e relações sociais).

Os resultados obtidos para força, resistência cardiorrespiratória e flexibilidade, compatibilizam-se com os relatos do Colégio Americano de Medicina do Esporte (ACSM)<sup>20</sup>, quando se avalia o desenvol-

vimento da condição física em sedentários inseridos em programas aeróbios.

As mudanças favoráveis observadas na CC, assemelham-se às contribuições da prática de AF para obesos, ou seja, pode elevar a massa corporal magra e a taxa metabólica de repouso resultando em ganho de peso e redução de gordura<sup>21</sup>. De fato, essas mudanças são observadas ao verificarmos diminuição das DC tricipital, supraílica e medial da coxa, como também, o aumento na densidade corporal. Ao considerar o DWR, os valores aproximam-se aos de estudos envolvendo alterações da CC após intervenção com corrida na água<sup>22-24</sup>.

A evolução da aptidão cardiorrespiratória após as 17 semanas de pesquisa aponta a viabilidade e efetividade do DWR para a melhoria desta variável<sup>25,26</sup>. Estes efeitos podem contribuir para a melhora da saúde e prevenção de doenças crônico-degenerativas, que acometem principalmente aqueles com excesso de gordura corporal.

Quanto à QV, o DWR possibilitou melhora em três dos quatro quesitos analisados pelo formulário da Organização Mundial da Saúde. Os resultados do domínio físico se compatibilizam aos dos ensaios envolvendo indivíduos obesos submetidos a AF, em que observaram-se modificações significativas da CC, melhora da aptidão física e de vários índices de QV, entre eles a função física<sup>27,28</sup>.

A evolução do condicionamento físico, ocorrendo com menor exposição do corpo, e gerando maior disposição para realizar atividades da vida

diária, além das, alterações da CC e contato com mulheres da mesma faixa etária com características semelhantes, podem ter influenciado na mudança da auto-estima e, conseqüentemente, nos indicadores psicológicos e de relações sociais<sup>29</sup>.

Nos escores referentes ao meio ambiente, não se observa diferença significativa, talvez porque o conceito internacional desta categoria seja muito amplo, incluindo aspectos de natureza absolutamente econômica, sobre os quais a atividade física provavelmente tem pouca influência<sup>30,31</sup>. Esta conotação atinge naturalmente a formulação do questionário da WHOQOL, expressando-se claramente em referências tais como oportunidades de recreação e lazer, educação, moradia, ambiente físico e satisfação no trabalho<sup>30</sup>.

Inúmeras investigações afirmam haver associação entre a prática de exercícios físicos e melhora da QV de obesos<sup>28,32</sup>. A presente comunicação, como pioneira, empregou a análise de correlação canônica. Sua adoção em outras questões nas Ciências da Saúde pode contribuir, não apenas em estudos que exploram a prática de exercícios físicos na evolução da QV, mas também para investigar a efetividade de outras intervenções específicas voltadas para reabilitação, manutenção ou melhora da saúde.

Diante dos achados referidos, observa-se com clareza que a AF, nomeadamente através de treinamento aeróbio, traz efeitos benéficos para o bem estar da pessoa, ao se considerar a relação entre QV e aptidão física<sup>30</sup>. Singularmente, este trabalho apresenta o efeito do DWR para o incremento da QV e das variáveis morfofuncionais.

#### A G R A D E C I M E N T O S

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (n. 130874/04-3), FAEP-Unicamp (n. 491/03) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp) (n. 03/06366-5).

#### R E F E R Ê N C I A S

1. World Health Organization. Obesity, 2002 [cited 20 Apr 2005]. Available from: [http://www.who.int/health\\_topics/obesity/en](http://www.who.int/health_topics/obesity/en)

2. Pi-Sunyer, FX. Health implications of obesity. *Am J Clin Nutr.* 1991; 53(6 Suppl):1595-603S.
3. Sabbioni MEE, Dickson MH, Eychmuller S, Franke D, Goetz S, Hurny C, et al. Intermediate results of health related quality of life after vertical banded gastroplasty. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002; 26(2):277-80.
4. Wilder RP, Brennan DK, Schotte DE. A standard measure of exercise prescription for aqua running. *Am J Sports Med.* 1993; 21(1):45-8.
5. Butts NK, Tucker M, Greening C. Physiologic responses to maximal treadmill and deep water running in men and women. *Am J Sports Med.* 1991; 19(6):612-4.
6. Wilder RP, Brennan DK. Physiological responses to deep water running in athletes. *Sports Med.* 1993; 16(3):374-80.
7. Machado FA, Denadai BS. Efeito do treinamento de deep water running no limiar anaeróbio determinado na corrida em pista de indivíduos sedentários. *Rev Bras Ativ Física Saúde.* 2000; 5(1):17-22.
8. Sherman NW, Michaud TJ. Aqua running for improving muscular strength, endurance and flexibility? *Med Sci Sports Exerc.* 1999; 31(Suppl): S312.
9. Campbell DT, Stanley JC. *Experimental and quasi-experimental designs for research.* Boston: Houghton Mifflin; 1979. p.13-22.
10. Kolotkin RL, Meter K, Williams, GR. Quality of life and obesity. *Obes Res.* 2001; 2(4):219-29.
11. Fleck MPA, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, Santos L, et al. Application of the Portuguese version of the abbreviated instrument of quality life WHOQOL-bref. *Rev Saúde Pública,* 2000; 34(2): 178-83.
12. Jackson AS, Pollock ML, Ward A. Generalized equations for predicting body density of women. *Med Sci Sports Exerc.* 1980; 12(3):175-82.
13. Mcardle WD, Katch FI, Katch VL. *Fisiologia do exercício.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998. p.501.
14. Wells KF, Dillon EK. The sit and reach: a test of back and leg flexibility. *Res Q.* 1952; 23(1):115-8.
15. Mathews DK. *Medidas e avaliação em educação física.* Rio de Janeiro: Interamericana; 1980. p.82.
16. Karvonen MJ, Kentala E, Mustala O. The effects of training heart rate: a longitudinal study. *Ann Med Exp Biol Fenn.* 1957; 35(3):307-15.
17. Norman GR, Streiner DL. *Biostatistics: the bare essentials.* Saint Louis: Mosby Book; 1994. p.260.
18. Johnson RA, Wichern DW. *Applied multivariate statistical analysis.* New Jersey: Prentice-Hall; 1998. p.642.

19. Thomas JR, Nelson JK. *Research Methods in Physical Activity*. Champaign: Human Kinetics; 2001. p.312.
20. American College of Sports Medicine. Position stand: the recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardio-respiratory and muscular fitness, and flexibility in health adults. *Med Sci Sports Exerc.* 1998; 30(6):975-91.
21. Wilber RI, Moffatt RJ, Scott BE, Lee DT, Cucuzzo NA. Influence of water run training on the maintenance of aerobic performance. *Med Sci Sports Exerc.* 1996; 28(8):1056-62.
22. Quinn TJ, Sedory DR, Fisher BS. Physiological effects of deep water running following a land-based training program. *Res Q Exerc Sport.* 1994; 65(4):386-9.
23. Morss GM, Jordan AN, Skinner JS, Dunn AL, Church TS, Earnest CP, et al. Dose-response to exercise in women aged 45–75 yr (DREW): Design and Rationale. *Med Sci Sports Exerc.* 2004; 36(2):336-44.
24. Bryner RW, Toffle RC, Ullrich IH, Yeater RA. The effects of exercise intensity on body composition, weight loss, and dietary composition in women. *J Am College Nutr.* 1997; 16(1):68-73.
25. Bushman BA, Flynn MG, Andres FF, Lambert CP, Taylor MS, Braun WA. Effect of 4 wk of deep water run training on running performance. *Med Sci Sports Exerc.* 1997; 29(5):694-9.
26. Lauder TD, Burns AS. Deep water running: an effective non-weightbearing exercise for the maintenance of land-based running performance. *Mil Med.* 2001; 166(3):253-8.
27. Rippe JM, Price JM, Hess SA, Kline G, DeMers KA, Damitz S, et al. Improved psychological well-being, quality of life, and health practices in moderately overweight women participating in a 12-week structured weight loss program. *Obes Res.* 1998; 6(3): 208-18.
28. Hulens M, Vansant G, Claessens AL, Lysens R, Muls E, Rzewnicki R. Health related quality of life in physically active and sedentary obese women. *Am J Hum Biol.* 2002; 14(6):777-85.
29. Sartorio A, Ottolini S, Agosti F, Massarini M, Lafortuna CL. Three-week integrated body weight reduction programme markedly improves performance and work capacity in severely obese patients. *Eat Weight Disord.* 2003; 8(2):107-13.
30. World Health Organization. The WHOQOL Group. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF Quality of Life Assessment 1998. *Psychol Med.* 1998; 28(3):551-8.
31. Glise H, Wiklund I. Health-related quality of life and gastrointestinal disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002; 17(Suppl):S72-S84.
32. Fontaine KR, Barofsky I, Andersen RE, Bartlett SJ, Wiersema L, Cheskin LJ, et al. Weight loss and health-related quality of life: results at 1-year follow-up. *Eat Behaviors.* 2004; 5(3):85-8.

Recebido em: 24/2/2006

Versão final reapresentada em: 13/10/2006

Aprovado em: 13/11/2006



PREVALÊNCIA DAS LESÕES NEOPLÁSICAS DO COLO DE ÚTERO:  
RESULTADOS DE RASTREAMENTO CITOLÓGICO REALIZADO EM  
CAMPINAS, SÃO PAULO, BRASIL

*PREVALENCE OF CERVICAL NEOPLASIA LESIONS: RESULTS OF A CYTOLOGICAL  
SCREENING PERFORMED IN THE REGION OF CAMPINAS, STATE OF SÃO PAULO, BRAZIL*

Raphael Augusto Pioli de FREITAS<sup>1</sup>  
Gislaine Aparecida Fonseca CARVASAN<sup>2</sup>  
Sirlei Siani MORAIS<sup>2</sup>  
Luiz Carlos ZEFERINO<sup>3</sup>

**RESUMO**

**Objetivo**

Analisar a prevalência das lesões neoplásicas do câncer do colo de útero com base no diagnóstico citológico.

**Métodos**

Foram incluídas 54 338 mulheres que realizaram o exame de Papanicolaou no período de janeiro a dezembro de 2003 nos serviços públicos de Campinas, SP, Brasil.

---

<sup>1</sup> Acadêmico, Bolsista de Iniciação Científica, Curso de Medicina, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas. Campinas, SP, Brasil.

<sup>2</sup> Estatísticas, Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas. Campinas, SP, Brasil.

<sup>3</sup> Professor Doutor, Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas. Rua Alexander Fleming, 101, Cidade Universitária Zeferino Vaz, 13083-970, Campinas, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: L.C. ZEFERINO. E-mail: <zeferino@caism.unicamp.br>.

Apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), através da Bolsa de Iniciação Científica nº04/00921-0

## Resultados

As prevalências por 100 mil mulheres foram 744 para lesão intraepitelial escamosa de baixo grau; 387 para lesão intraepitelial escamosa de alto grau; 15 para carcinoma escamoso invasivo; 1 054 para células escamosas atípicas de significado indeterminado; 21 para células glandulares atípicas de significado indeterminado; seis para adenocarcinoma *in situ* e adenocarcinoma invasivo. Foi identificada tendência de decréscimo da prevalência em relação à idade para o diagnóstico de lesão intraepitelial escamosa de baixo grau, lesão intraepitelial escamosa de alto grau e células escamosas atípicas de significado indeterminado e aumento da prevalência para os diagnósticos de carcinoma escamoso invasivo, adenocarcinoma *in situ* e adenocarcinoma invasivo, enquanto, para células glandulares atípicas de significado indeterminado, o teste não resultou significativo. Não se observou tendência de aumento ou decréscimo da prevalência das lesões em função do tempo decorrido desde o controle anterior.

## Conclusão

As lesões intraepitelial escamosa de baixo grau, lesão intraepitelial escamosa de alto grau e células escamosas atípicas de significado indeterminado são prevalentes em mulheres mais jovens. O carcinoma escamoso invasivo, células glandulares atípicas de significado indeterminado, adenocarcinomas *in situ* e adenocarcinoma invasivo apresentam maior incidência em mulheres mais velhas. O estudo indica que, realizar rastreamentos citológicos deste tipo, seja com um ano ou mais de intervalo, tem o mesmo impacto na prevenção do câncer, pois não se observou tendência de aumento ou diminuição na prevalência das lesões do câncer do colo de útero.

**Termos de indexação:** diagnóstico; neoplasias do colo do útero; saúde da mulher; Campinas.

## ABSTRACT

### Objective

*To analyze the prevalence of cervical neoplastic lesions, based on cytological diagnoses.*

### Methods

*A sample of 54,338 women who had a Papanicolaou smear test between January and December, 2003 within the public health service in the region of Campinas, Brazil was included.*

### Results

*Prevalence per 100,000 women was distributed as follows: 744 cases of low-grade squamous intraepithelial lesion; 387 high-grade squamous intraepithelial lesion; 15 invasive squamous carcinoma; 1,054 cases of atypical squamous cells of undetermined significance; 21 abnormal glandular cells of undetermined significance, and 6 cases of adenocarcinoma in situ and invasive adenocarcinoma. A trend towards a decrease in incidence in relation to age was identified for the diagnoses of low-grade squamous intraepithelial lesion, high-grade squamous intraepithelial lesion and atypical squamous cells of undetermined significance, while an increase was observed for the diagnoses of invasive squamous carcinoma, adenocarcinoma in situ and invasive adenocarcinoma. No significant variation was found with respect to the prevalence of abnormal glandular cells of undetermined significance diagnoses. No trend of increase or decrease in the prevalence of lesions with respect to time past since previous screening was verified.*

### Conclusion

*There is higher incidence of low-grade squamous intraepithelial lesion, high-grade squamous intraepithelial lesion and atypical squamous cells of undetermined significance among younger women. Higher incidence of invasive squamous carcinoma, abnormal glandular cells of undetermined significance, adenocarcinoma in situ and invasive adenocarcinoma occur among older women. Cytological screening of this type, performed at intervals of either one year or more, seems to have the same impact in cancer prevention, since no trend was observed towards increase or decrease in the prevalence of cervical cancer lesions.*

**Indexing terms:** *diagnosis; uterine cervical neoplasms; screening, women's health; Campinas.*

## INTRODUÇÃO

O câncer do colo de útero é o segundo tipo de câncer mais comum entre as mulheres de todo o mundo, ainda que a incidência possa ser reduzida através de programas de rastreamento eficientes<sup>1-3</sup>. As neoplasias do epitélio do colo uterino iniciam-se por ação do Papilomavírus Humano (HPV). Sua distribuição está principalmente associada à iniciação sexual precoce e à atividade sexual com diversos parceiros<sup>4-6</sup>. As lesões do epitélio do colo uterino passam por diversas etapas antes de se tornarem um carcinoma invasivo. Sua detecção precoce pode ser feita pelo exame de Papanicolaou, permitindo, então, medidas terapêuticas simples e curáveis em até 100% dos casos<sup>7,8</sup>.

Sabe-se que a prevalência das lesões precursoras do câncer do colo uterino varia com a idade da mulher, sua história natural e, também, com o resultado da intervenção das ações preventivas<sup>9</sup>. Portanto, informações sobre a variação das taxas de prevalência destas lesões são importantes para o planejamento de ações preventivas e para servir de base na avaliação dos seguintes rastreamentos do câncer do colo uterino.

O município de Campinas tem programa de controle de câncer do colo uterino implantado desde 1968, porém não há registro de controle, acompanhamento e avaliação dos diagnósticos citológicos do colo uterino realizados ao longo deste período<sup>10,11</sup>. Em decorrência disso, realizou-se este estudo com o objetivo de estimar a prevalência das lesões neoplásicas do colo de útero, tendo por base os diagnósticos

citológicos. A prevalência foi calculada de acordo com a idade e levou-se em conta a periodicidade entre os controles.

## MÉTODOS

Este estudo foi do tipo corte transversal, realizado em população usuária do Sistema Único de Saúde (SUS) de Campinas, que tem 55 unidades de saúde. Os sujeitos foram todas as mulheres que se submeteram ao exame Papanicolaou de prevenção da neoplasia do colo uterino, naquelas unidades do SUS, durante os meses de janeiro a dezembro de 2003. A colheita de material para o exame de Papanicolaou foi realizada por profissional de enfermagem ou médico e todos os exames foram enviados para o Laboratório de Citopatologia do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

Foram excluídas as seguintes pacientes: mulheres em seguimento médico em ambulatórios de doença cervical; as que realizaram o exame nos ambulatórios do Hospital das Clínicas e do CAISM da Unicamp; as histerectomizadas; as que receberam radioterapia prévia; as que se submeteram à cauterização; as que apresentavam o exame de Papanicolaou prévio alterado; e as que se encontravam realizando controle pós-tratamento.

As normas vigentes no ano de 2003 estabeleciam a necessidade de colheita de amostra do canal cervical com escova apropriada e amostra da

ectocérvice com espátula de Ayre. O diagnóstico citológico foi estabelecido de acordo com o Sistema de Bethesda<sup>12</sup>. Os dados foram obtidos do sistema de informação do Laboratório de Citologia do CAISM, que registra as informações a partir do formulário de requisição e resultados do exame citológico. Este formulário foi editado para transmitir os dados através de leitora de marcas ópticas. Este sistema de informação dispõe de alguns itens que testam automaticamente a consistência dos dados. Para cada tipo celular, escamoso ou glandular, apenas um diagnóstico foi aceito.

A prevalência e a razão de prevalência foram calculadas para cada diagnóstico, de acordo com a idade e o intervalo desde o último controle. A tendência da prevalência foi analisada pelo Teste de Cochran-Armitage. O valor de significância adotado como referência foi  $p < 0,05$ . A razão de prevalência foi considerada como estimativa de risco relativo, tendo sido calculada com seu respectivo intervalo de confiança a 95%. A variação da razão de prevalência foi considerada significativa quando o respectivo intervalo de confiança não continha o valor um.

## RESULTADOS

Depois de aplicados os critérios de exclusão, foram analisados 54 338 exames citológicos de rotina. Observou-se que 24,6% das mulheres tinham menos de 25 anos, 68,8% entre 25 e 59 anos e 6,5% com 60 anos ou mais. Desse total de mulheres, 9,1% estavam realizando o exame de Papanicolaou

pela primeira vez. A maior parcela dos exames (44,5%) foi realizada após um ano do exame anterior, enquanto que 25,9% dos exames foram realizados após dois anos, 8,8% após três anos, 2,7% após quatro anos, 1,4% após cinco anos e 3,1% após mais de cinco anos (dados não mostrados).

A média de idade das mulheres de acordo com os diagnósticos citológicos foram 26,5 anos para lesão de baixo grau (LIE BG), 30,7 para lesão de alto grau (LIE AG), 32,9 anos para células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS), 40,6 anos para células glandulares atípicas de significado indeterminado (AGUS), 49,1 anos para carcinoma escamoso invasivo, e 54 anos para adenocarcinoma *in situ* e adenocarcinoma invasivo. Para todos os diagnósticos, a mediana variou de zero a três anos em relação à média das idades (Tabela 1).

A prevalência das lesões, calculada por 100 mil mulheres, distribuiu-se assim: 744 para LIE BG, 1 054 para ASCUS, 387 para LIE AG, 15 para carcinoma escamoso invasivo, 21 para AGUS e seis para adenocarcinoma *in situ* e adenocarcinoma invasivo. Mil cento e vinte e seis mulheres da população estudada não tiveram diagnóstico por qualidade insatisfatória do esfregaço (Tabela 2).

De acordo com o teste de tendência Cochran-Armitage, as taxas de prevalência para LIE BG, LIE AG e ASCUS diminuíram significativamente com o aumento da idade da paciente. Ao contrário, as taxas de prevalência do carcinoma escamoso invasivo, adenocarcinoma *in situ* e do adenocarcinoma invasivo, aumentaram nas mulheres mais velhas. A variação das taxas para o diagnóstico de AGUS não foi significativa (Tabelas 2 e 3).

**Tabela 1.** Média e percentual da idade (anos) de acordo com o diagnóstico citológico.

Diagnóstico citológico	25%	Mediana	75%	Média	Desvio-padrão	Total
Lesão de baixo grau	19,0	24	31,0	26,47	9,79	396
Lesão de alto grau	22,0	29	37,0	30,73	11,12	206
ASCUS	22,0	30	41,0	32,93	13,70	561
AGUS	40,0	42	44,0	40,55	5,70	11
Carcinoma escamoso invasivo	33,5	49	62,0	49,12	19,62	8
Adenoca <i>in situ</i> e Adenoca Invasivo	42,0	54	66,0	54,00	12,00	3

Adenoca: adenocarcinoma; ASCUS: células escamosas atípicas de significado indeterminado; AGUS: células glandulares atípicas de significado indeterminado.

**Tabela 2.** Prevalência (por 100 mil mulheres) das lesões associadas ao câncer do colo de útero por faixa etária.

Idade da paciente (anos)	Normal		LIE BG		ASCUS		LIE AG		Ca escamoso invasivo		Adenoca is/invasivo		ASCUS		Total de mulheres com diagnóstico (n)
	n	%	n	Prev.	n	Prev.	n	Prev.	n	Prev.	n	Prev.	n	Prev.	
≤14	210	98,1	4	1 869	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	214
15-19	4 466	95,8	97	2 081	77	1 652	21	451	0	0	0	0	0	0	4 661
20-24	8 023	96,6	107	1 289	122	1 470	49	590	1	12	0	0	0	0	8 302
25-29	7 638	97,5	79	1 009	75	957	39	498	1	13	0	0	1	13	7 833
30-34	6 956	97,9	44	619	68	957	37	521	0	0	0	0	1	14	7 106
35-39	5 912	98,2	24	399	61	1 014	19	316	0	0	0	0	0	0	6 016
40-44	5 568	98,1	20	352	58	1 022	19	335	1	18	1	18	7	123	5 674
45-49	4 486	98,6	11	242	43	945	9	198	1	22	0	0	2	44	4 552
50-54	3 376	99,0	3	88	23	674	6	176	2	59	1	29	0	0	3 411
55-59	2 144	99,3	3	139	8	371	2	93	0	0	0	0	0	0	2 157
60-64	1 450	99,3	1	68	8	548	1	68	0	0	0	0	0	0	1 460
≥65	1 798	98,5	3	164	18	986	4	219	2	110	1	55	0	0	1 826
Total	52 027	97,8	396	744	561	1 054	206	387	8	15	3	6	11	21	53 212

LIE BG: Lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau; LIE AG: Lesão intra-epitelial escamosa de alto grau; Ca escamoso invasivo: Carcinoma escamoso invasivo; Adenoca is/invasivo= Adenocarcinoma *in situ* e adenocarcinoma invasivo; Prev: Prevalência.

**Tabela 3.** Razão de prevalência das lesões associadas ao câncer do colo de útero.

Idade da paciente (anos)	LIE BG		ASCUS		LIE AG		Ca esc invasivo		Ad ins e inv		AGUS	
	RP	IC 95%	RP	IC 95%	RP	IC 95%	RP	IC 95%	RP	IC 95%	RP	IC 95%
≤14	0,88	0,33 - 2,37	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15-19	1,00	-	1,0	-	1,00	-	1,00	-	1,00	-	1,00	-
20-24	<b>0,62</b>	<b>0,47 - 0,81</b>	0,9	0,67 - 1,17	1,30	0,78 - 2,16	0,95	0,06 - 15,22	-	-	-	-
25-29	<b>0,48</b>	<b>0,36 - 0,65</b>	0,6	<b>0,42 - 0,79</b>	1,09	0,64 - 1,84	1,00	-	-	-	1,00	-
30-34	<b>0,3</b>	<b>0,21 - 0,42</b>	0,6	<b>0,41 - 0,79</b>	1,13	0,66 - 1,93	-	-	-	-	1,10	0,07 - 17,55
35-39	<b>0,19</b>	<b>0,12 - 0,30</b>	0,6	<b>0,43 - 0,84</b>	0,68	0,37 - 1,27	-	-	-	-	-	-
40-44	<b>0,17</b>	<b>0,10 - 0,27</b>	0,6	<b>0,43 - 0,85</b>	0,73	0,39 - 1,35	1,37	0,09 - 21,93	1,0	-	<b>9,59</b>	<b>1,18 - 77,94</b>
45-49	<b>0,12</b>	<b>0,06 - 0,21</b>	0,6	<b>0,39 - 0,81</b>	<b>0,43</b>	<b>0,20 - 0,93</b>	1,70	0,11 - 27,21	-	-	3,40	0,31 - 37,53
50-54	<b>0,04</b>	<b>0,01 - 0,13</b>	0,4	<b>0,25 - 0,63</b>	<b>0,38</b>	<b>0,15 - 0,94</b>	4,52	0,41 - 49,86	1,65	0,10 - 26,36	-	-
55-59	<b>0,07</b>	<b>0,02 - 0,21</b>	0,2	<b>0,11 - 0,45</b>	<b>0,20</b>	<b>0,05 - 0,85</b>	-	-	-	-	-	-
60-64	<b>0,03</b>	<b>0,00 - 0,23</b>	0,3	<b>0,16 - 0,67</b>	0,15	0,02 - 1,09	-	-	-	-	-	-
≥65	<b>0,08</b>	<b>0,02 - 0,25</b>	0,6	<b>0,35 - 0,97</b>	0,47	0,16 - 1,38	8,49	0,77 - 93,56	3,1	0,19 - 49,47	-	-
TTCA	-13,8372		-5,3737		-5,0977		2,3920		2,3231		1,2364	
P	< 0,0001		<0,0001		<0,0001		0,0168		0,0202		0,2163	

LIE BG: Lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau; LIE AG: Lesão intra-epitelial escamosa de alto grau; Ca esc invasivo: Carcinoma escamoso invasivo; Ad ins e inv: Adenocarcinoma *in situ* e adenocarcinoma invasivo; RP: Razão de prevalência.

Foi adotada como referência a faixa etária de 15 a 19 anos; IC: Intervalo de confiança; TTCA: Teste de tendência Cochran Armitage. A faixa etária de 15-19 anos foi usada como referência.

Em relação aos diagnósticos citológicos, também foi analisado o tempo decorrido desde a citologia anterior. Ajustando-se os dados em relação à idade das pacientes, observou-se aumento significativo da razão de prevalência apenas para os seguintes diagnósticos: o de LIE AG para exames realizados com dois anos de intervalo e, também, o

diagnóstico de ASCUS, para exames realizados em intervalos maiores de cinco anos. Realizado o teste de tendência Cochran-Armitage, não se observou tendência, estatisticamente significativa, de aumento ou decréscimo da prevalência das lesões em intervalos diferentes de realização do exame (Tabela 4).

**Tabela 4.** Razões de prevalência das lesões associadas ao câncer do colo de útero em relação ao tempo desde a citologia anterior ajustada pela idade.

Tempo desde a citologia anterior	ASCUS		LIE BG		LIE AG		Ca esc invasivo		AGUS		Ad ins inv	
	RP	IC 95%	RP	IC 95%	RP	IC 95%	RP	IC 95%	RP	IC 95%	RP	IC 95%
1 ano	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2 anos	0,98	0,78 - 1,22	0,76	0,57 - 1,01	<b>1,45</b>	<b>1,03 - 2,05</b>	4,99	0,52 - 48,02	0,57	0,11 - 2,80	-	-
3 anos	0,81	0,57 - 1,16	0,99	0,66 - 1,48	0,99	0,55 - 1,79	-	-	0,81	0,10 - 6,77	-	-
4 anos	0,55	0,26 - 1,17	0,89	0,42 - 1,91	1,56	0,68 - 3,60	-	-	-	-	-	-
5 anos	0,93	0,41 - 2,09	1,07	0,40 - 2,90	1,05	0,26 - 4,30	-	-	-	-	-	-
>5 anos	<b>1,73</b>	<b>1,11 - 2,69</b>	1,74	0,91 - 3,32	1,78	0,77 - 4,14	9,66	0,55 - 170,14	-	-	3,22	0,24-43,25
CATT	-0,0137		-1,3017		0,5617		1,425		-0,9915		1,2008	
P	0,9891		0,1930		0,5743		0,1540		0,3215		0,2298	

LIE BG: Lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau; LIE AG: Lesão intra-epitelial escamosa de alto grau; Ca esc invasivo: Carcinoma escamoso invasivo; Ad ins inv: Adenocarcinoma *in situ* e adenocarcinoma invasivo; RP: razão de prevalência; CATT: Cochran-Armitage Trend Test.

Foi usado como referência o tempo de 1 ano desde a citologia anterior; IC: intervalo de confiança; Para o cálculo da prevalência foram excluídas as mulheres sem diagnóstico citológico.

## DISCUSSÃO

Vários estudos demonstraram que o câncer do colo de útero desenvolve-se a partir de lesões precursoras<sup>13-15</sup>. Neste trabalho, constatou-se que a prevalência de LIE BG, LIE AG e ASCUS é maior nas mulheres mais jovens, enquanto o carcinoma escamoso invasivo e o adenocarcinoma, são mais frequentes com o aumento da idade da paciente, sugerindo que exista uma evolução até tornar-se invasivo.

A alta prevalência de ASCUS em mulheres mais jovens, pode ser explicada pelo fato de que estas mulheres encontram-se no período de maior atividade sexual e, portanto, estão mais expostas a fatores de risco como doenças sexualmente transmissíveis, gravidez e multiplicidade de parceiros sexuais<sup>16</sup>.

Um estudo realizado na região de Campinas entre 1998 e 1999 utilizando a classificação de Richart, mostrou aumento da incidência de lesões para NIC III e carcinoma escamoso invasivo em mulheres mais velhas, e decréscimo de incidência de NIC I e NIC II com o aumento da idade da paciente<sup>9</sup>. Sabendo que, pela classificação de Bethesda, NIC I corresponde à LIE BG e NIC II, NIC III são agrupados e chamados de LIE AG, pode-se concluir que os resultados daquele e deste estudo são semelhantes e que, neste estudo, a alta prevalência

de LIE AG encontrada em mulheres jovens, provavelmente corresponde à alta prevalência de NIC II.

Também se deve levar em consideração que a existência de um programa de rastreamento do câncer do colo de útero tem impacto preventivo, diminuindo a prevalência da doença, à medida em que as lesões são tratadas e prevenidas. É de se esperar que lesões iniciais tenham maior incidência em mulheres mais jovens, pois não sofreram intervenção anterior. Já as lesões mais avançadas, surgem de lesões precursoras, que poderiam ter sido tratadas. Ou seja, o tratamento de mulheres com LIE BG impede que se desenvolvam lesões mais graves. Isto também ocorre com as LIE AG, pois se pôde observar um decréscimo em sua incidência, muito provavelmente devido ao tratamento.

Neste estudo foi encontrada uma mulher com diagnóstico citológico de carcinoma invasivo na faixa etária de 20 a 24 anos; porém, no exame histológico foi confirmado diagnóstico de carcinoma *in situ* extenso. Sabendo que o câncer de colo de útero leva, aproximadamente 10 anos para se desenvolver a partir do início da vida sexual, a ocorrência de carcinoma invasivo em mulheres muito jovens é rara e não constitui evidência suficiente para alterar as recomendações vigentes e a política de saúde pública atual do Ministério da Saúde, que preconiza que sejam rastreadas mulheres a partir de 25 anos<sup>17-19</sup>.

De acordo com o teste de tendência Cochran-Armitage, não houve variação da razão de prevalência das lesões para intervalos de realização do exame iguais ou maiores que um ano, mesmo ajustando os dados pela idade da paciente. Isto significa que realizar esse controle entre as mulheres, anualmente, não tem maior impacto na prevenção do câncer do colo de útero do que realizá-lo trienalmente, por exemplo, como é sugerido pelo Ministério da Saúde.

Além disso, a constância da prevalência das lesões para diferentes intervalos pressupõe que uma grande parte regrida espontaneamente, pois, por exemplo, se existem casos com um ano, com dois anos se esperaria pelo menos o dobro, mas não é o que acontece. A queda na incidência das lesões de baixo grau ou NIC I justifica-se por ser uma forma transitória e autolimitada de alteração colpocitológica, em que se espera uma regressão espontânea de cerca de dois terços das lesões; este, provavelmente, é o fator mais importante responsável pela queda na incidência. A regressão é devida à resposta imune celular<sup>20</sup>. A NIC II, componente das lesões de alto grau pela classificação de Bethesda, comporta-se de forma semelhante, apresentando um índice de regressão espontânea de cerca de 50%<sup>13</sup>. Além disso, apenas um percentual muito baixo dessas lesões evolui para uma forma mais grave, tendo portanto, um efeito limitado na queda da incidência<sup>13,15,21</sup>.

## CONCLUSÃO

As lesões intra-epiteliais escamosas de baixo grau e ASCUS têm maior incidência em mulheres mais jovens, assim como a lesão intra-epitelial escamosa de alto grau, provavelmente devido à influência do diagnóstico de NIC II nas mulheres mais jovens. O carcinoma escamoso invasivo, AGUS, adenocarcinoma *in situ* e adenocarcinoma invasivo, prevalecem em mulheres mais velhas. Segundo os resultados deste estudo, realizar este tipo de rastreamento entre as mulheres, com um ano ou mais de intervalo desde o último controle, não apresenta diferenças importantes na incidência das lesões do câncer do colo de útero.

## A G R A D E C I M E N T O S

lorio M. colaborou na obtenção e análise da consistência de informações referentes às Unidades Básicas de Saúde de Campinas. Restitutti MC da Secretaria Municipal de Saúde de Campinas forneceu dados socioeconômicos dos Distritos de Saúde de Campinas.

## R E F E R Ê N C I A S

1. van Ballegooijen M, van den Akker-van Marle E, Patnick J, Lynge E, Arbyn M, Anttila A, et al. Overview of important cervical cancer screening process values in European Union (EU) countries, and tentative predictions of the corresponding effectiveness and cost-effectiveness. *Eur J Cancer*. 2000; 36(17): 2177-88.
2. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *Globocan 2000: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, version 1.0*. IARC CancerBase No. 5. Lyon: IARC Press; 2001.
3. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer*. 2001; 37(11):1402-8.
4. Kjellberg L, Hallmans G, Johansson R, Bergman F, Wadell G, Angström T. et al. Smoking, diet, pregnancy, and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. *Br J Cancer*. 2000; 82(7):1332-8.
5. Atalah E, Urteaga C, Rebolledo A, Villegas RA, Medina E, Csendes A. Alimentación, tabaquismo e historia reproductiva como factores de riesgo del cáncer de cuello del útero. *Rev Méd Chile*. 2001; 129(6): 597-603.
6. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002; 55(4):244-65.
7. Elovainio L, Nieminen P, Miller AB. Impact of cancer screening on women's health. *Int J Gynaecol Obstet*. 1997; 58(1):137-47.
8. Brasil. Ministério da Saúde. *Prevenção do câncer do colo do útero. Manual técnico para laboratórios*. Brasília; 2002.
9. D'Ottaviano-Morelli MGL, Zeferino LC, Cecatti JG, Terrabuio DR, Matinez EZ. Prevalence of cervical intraepithelial neoplasia and invasive carcinoma, based on cytological screening in the region of Campinas, São Paulo, Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2004; 20(1):153-9.

10. Zeferino L, Costa AM, Morelli MGLD, Tambascia J, Panetta K, Pinotti J A. Programa de detecção do câncer do colo uterino de Campinas e Região: 1968-1996. *Rev Bras Cancerologia*. 1999; 45(4):25-33.
11. Zeferino L, Pinotti JA, Jorge JPN, Westin MCA, Tambascia JK, Montemor EBL. Organization of cervical cancer screening in Campinas and surrounding region, São Paulo state, Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2006; 22(9):1909-14
12. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. Bethesda 2001 Workshop. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*. 2002; 24;287(16): 2114-9.
13. Östör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol*. 1993; 12(2):186-92.
14. Duffy SW, Rohan TE, McLaughlin JR. Design and analysis considerations in a cohort study involving repeated measurement of both exposure and outcome: the association between genital papillomavirus infection and risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Stat Med*. 1994; 13(4): 379-90.
15. Syrjänen K. Spontaneous evolution of intraepithelial lesions according to the grade and type of the implicated HPV. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1996; 65(1):45-53.
16. Arora CD, Schmidt DS, Rader AE, Abdul-Karim F, Lazebnik R. Adolescents with ASCUS: are they a high risk group? *Clin Pediatr (PA)*. 2001; 40(3):133-8.
17. Barron BA, Cahill MC, Richart RM. A statistical model of natural history of cervical neoplastic disease: duration of carcinoma *in situ*. *Gynecol Oncol*. 1978; 6(2):196-205.
18. Carmichael JA, Clarke DH, Moher D, Ohlke ID, Karchmar J. Cervical carcinoma in women aged 34 and younger. *Am J Obstet Gynecol*. 1986; 154(2): 264-9.
19. Sadugor MG, Palmer JP. Age, incidence, and distribution of 4,652 cases of carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol*. 1948; 56:680-6.
20. Syrjänen K, Syrjänen S. Natural history of cervical HPV and CIN. In: Syrjänen K, Syrjänen S, editors. *Papillomavirus infections in human pathology*. Chichester: John Wiley & Sons; 1999. p.143-66.
21. Nasiell K, Nasiell M, Vaclavinkova V. Behavior of moderate cervical dysplasia during long-term follow-up. *Obstet Gynecol*. 1983; 61(5):609-14.

Recebido em: 9/5/2006

Versão final reapresentada em: 9/10/2006

Aprovado em: 13/11/2006



## SITUAÇÃO DOS AFOGAMENTOS EM DUAS REGIÕES DO INTERIOR DO ESTADO DE SÃO PAULO

### *DROWNING SITUATION IN TWO NON-COASTAL REGIONS OF SÃO PAULO STATE, BRAZIL*

José ESPIN NETO<sup>1</sup>  
Juliana de Almeida SOARES<sup>2</sup>  
Gustavo Dacar da Silva USLAR<sup>3</sup>  
Vanessa Ramos GUISSA<sup>3</sup>  
Viviane da Mata PASTI<sup>2</sup>  
José Eduardo Bueno ZAPPA<sup>4</sup>  
José Eduardo VELLUDO<sup>5</sup>

### RESUMO

#### **Objetivo**

Desenhar o perfil dos afogamentos em duas regiões do Estado de São Paulo. O afogamento representa uma causa de morte violenta importante em vários países. No Brasil, existem poucos dados referentes aos óbitos e seqüelas dos quase afogamentos, com variabilidade de estado para estado.

#### **Métodos**

Foram levantados os óbitos registrados no Instituto Médico Legal, ocorridos em duas regiões do Estado de São Paulo: Campinas e Ribeirão Preto.

<sup>1</sup> Professor Doutor, Faculdade de Medicina, Centro de Ciências da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Av. John Boyd Dunlop, s/n., Prédio Administrativo, 13059-904, Campinas, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: J.E.NETO.

<sup>2</sup> Acadêmicas, 6º ano, Curso de Medicina, Centro de Ciências da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Campinas, SP, Brasil.

<sup>3</sup> Acadêmicos, 4º ano, Curso de Medicina, Centro de Ciências da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Campinas, SP, Brasil.

<sup>4</sup> Diretor, Núcleo de Perícias Médico Legais de Campinas. Campinas, SP, Brasil.

<sup>5</sup> Diretor, Núcleo de Perícias Médico Legais de Ribeirão Preto. Ribeirão Preto, SP, Brasil.

## Resultados

O estudo revelou contrastes relacionados com a bacia hidrográfica e com as áreas de lazer de cada região. Não ocorreram diferenças em relação ao gênero dos indivíduos envolvidos, havendo predomínio do masculino em ambas as regiões estudadas; em relação à faixa etária, foram os mais jovens e as crianças os envolvidos mais freqüentes. Os meses quentes mostraram maior freqüência de acidentes fatais, como em outras regiões do País.

## Conclusão

Medidas preventivas e educacionais são necessárias.

**Termos de indexação:** afogamento; causas externas; criança; fatores de risco.

## ABSTRACT

### Objective

*Drowning is an important cause of violent death in Brazil. Most of the available data involve accidents in the Brazilian border. This study describes the profile of drowning victims in two non coastal area from the State of São Paulo with different geographic characteristics.*

### Methods

*The data from gender, age, localization and season of the year when death occurred were obtained from the Department of Police of two non coastal cities located in the State of São Paulo: Campinas and Ribeirão Preto.*

### Results

*The study revealed some findings. Firstly, drowning depends of the geographic and recreations areas. In the Ribeirão Preto area two major rivers cross the city, where the recreation areas are founded and most of the accidents were located. Secondly, weather represents an important role for drowning: most of the fatal accidents occurred in hot season of the year. Thirdly, children and young male adults were at the highest risk. Fourthly, the trend of fatal drowning did not decrease in recent years, probably associated with the absent of a prevention police.*

### Conclusion

*Measures for drowning prevention should be established and enforced.*

**Indexing terms:** *drowning; external causes; child; risk factors.*

## INTRODUÇÃO

Apesar da relevância dos afogamentos como causa externa de morte, existe falta de uniformidade para a definição e o manejo dos casos<sup>1</sup>, dificultando tanto o acesso aos estudos sobre o tema, como a sua análise. Para este artigo será usada a definição clássica, em que afogamento é a morte por asfixia de um indivíduo enquanto estava submerso ou dentro de 24 horas da submersão<sup>2</sup>.

A verdadeira incidência dos casos de afogamento não é precisa, principalmente em países onde há precariedade no registro de óbitos. Supõe-se que, em países onde os registros de óbito são precários, o

número real de afogados seja 10 vezes maior do que o que se encontra publicado<sup>3</sup>.

No ano 2000, foram estimados 449 mil afogamentos em todo o mundo (7.4/ 100.000 habitantes). Desses afogamentos, 97% ocorreram em países de baixa renda sendo que 38% dos afogamentos ocorreram no oeste da região do Pacífico e a África teve a maior taxa de mortalidade (13.1/ 100.000 habitantes). Em todos os países, o maior número de vítimas eram do sexo masculino, em todas as idades<sup>4</sup>.

Nos países desenvolvidos, o afogamento é também relevante como causa de morte, atingindo predominantemente o gênero masculino e as

crianças. Nesses países, pelo maior acesso às piscinas, estas são os lugares com maior frequência de acidentes<sup>5-7</sup>. Nos países pobres, o contraste maior com os desenvolvidos fica por conta do local do acidente, pois predominam os rios, mares e outros lugares públicos sem supervisão adequada<sup>8</sup>. O afogamento lidera a lista de acidentes por causas violentas em países com extensa bacia hidrográfica, em que não há supervisão adequada dos lugares públicos, como ocorre em Bangladesh<sup>8,9</sup>.

Independente da região ou País, os afogamentos ocorrem em maior proporção entre jovens, representando anos em potencial perdidos; alguns destes jovens, quando sobrevivem após medidas de ressuscitação, já sofreram importante comprometimento neurológico<sup>10</sup>.

No Brasil, poucos são os estudos que têm abordado a problemática do afogamento. Os primeiros estudos, preocupados em divulgar a relevância desses acidentes na infância, como causa de óbito e de seqüelas, ocorreram em 1951<sup>11</sup>. Aqui, como em outros países, o local mais provável de submersão em cada comunidade está diretamente relacionado à disponibilidade de diferentes tipos de coleção de água, ao clima, à geografia e ao contexto socioeconômico dos envolvidos<sup>4</sup>. A situação geográfica brasileira, com uma área costeira extensa de clima tropical, expõe um maior número de banhistas aos perigos do afogamento, com maior frequência. Os acidentes ocorrem com variabilidade entre os estados, dependendo da sazonalidade<sup>12</sup>, em regiões costeiras e ribeirinhas, podendo ocorrer até em serviços públicos de atenção à criança<sup>13</sup>. O estado do Rio de Janeiro, pela maior frequência de banhistas, lidera as estatísticas de afogamento, sendo entre a população jovem as faixas etárias mais atingidas pelo afogamento<sup>14</sup>. Em Salvador, existe uma distribuição desigual de casos, quando se leva em conta os distritos sanitários onde ocorrem e a escolaridade das vítimas, indicando que a pobreza e a baixa escolaridade seriam indicadores de maior frequência de casos<sup>15</sup>. Quanto aos afogamentos em água doce, no Brasil, onde o número de piscinas domésticas é 9 vezes menor do que nos EUA, o afogamento ocorre mais em rios, lagos e represas<sup>14</sup>.

Levando em conta a falta de dados no Brasil, principalmente os relativos às regiões não costeiras, este estudo descreve os acidentes por submersão a partir do levantamento dos laudos necroscópicos dos Institutos Médico Legais de duas cidades grandes do interior do estado de São Paulo, Ribeirão Preto e Campinas.

## MÉTODOS

Através da análise dos laudos necroscópicos dos Institutos Médico Legais (IML) de Ribeirão Preto e Campinas, foram identificados todos os casos de afogamento registrados no período de 1998 a 2002. O critério de escolha das cidades baseou-se na importância como centro econômico e educacional das mesmas, uma vez que ambas constituem centros de referência e assistência à saúde da população.

O trabalho foi dividido em três etapas:

- *Primeira etapa*: traçou-se o perfil epidemiológico da população afetada, segundo gênero e faixa etária. Para a determinação dos grupos etários, optou-se pela subdivisão padronizada pela curva de Nelson Morais, que considera 5 grupos: <1 ano (infantis), 1-4 anos (pré-escolares), 5-19 anos (escolares e adolescentes), 20-49 anos (adultos jovens) e >50 anos (adultos de meia idade e idosos).

- *Segunda etapa*: efetuou-se o mapeamento das ocorrências de afogamento nas regiões de Ribeirão Preto e Campinas, agrupando-as segundo o local do acidente (lagoa, rio, represa, piscina, entre outros), cidade do acidente, áreas de risco mais propensas à ocorrência do mesmo (domicílio - toda e qualquer área residencial; área de lazer - local de recreação independentemente de ser público ou privado; e outros) e localização temporal (ano e mês);

- *Terceira etapa*: análise estatística através do processamento dos resultados no programa Epi Info versão 2003, com enfoque para as faixas etárias pediátrica e adolescentes (do nascimento até o fim da 2ª década), visando discutir e priorizar medidas a serem implementadas para a prevenção destes acidentes.

## RESULTADOS

No período de 1998 a 2002, foram registrados 291 casos de afogamento nos IML de Ribeirão Preto e Campinas, sendo 32 ocorrências (11%) para o sexo feminino e 259 (89%) para o masculino.

A distribuição dos afogamentos não apresentou tendência crescente ou decrescente no período analisado. Em 1998 registraram-se 68 casos (23,4%); em 1999, 72 casos (24,7%); no ano 2000, houve queda nos registros, totalizando 45 casos (15,5%); em 2001, uma ligeira queda para 41 casos (14,1%) e finalmente, em 2002, foi verificada uma ascensão do número de afogados para 65 casos (22,3%).

Ao analisar a distribuição dos óbitos por afogamento ao longo dos meses, observou-se correlação entre o aumento do número de ocorrências e os meses mais quentes no Estado de São Paulo, principalmente janeiro, coincidindo portanto com as férias escolares. De todos os casos registrados, 16,1% ocorreram em janeiro, seguidos de 13,0% no mês de novembro e 11,3% em outubro e dezembro.

Quanto aos grupos etários, houve prevalência de afogamentos na faixa de adultos jovens, totalizando 123 casos (42,0%); seguiu-se a faixa de escolares e adolescentes, com 99 casos (34,0%), a de adultos de meia idade e idosos, com 31 casos (10,0%) e, por fim, o grupo pré-escolar com 27 casos (9,3%). Efetuando-se a somatória dos grupos de faixas etárias pediátrica e adolescentes, obtém-se um número bastante expressivo, correspondendo a 126 ocorrências, ou seja, 43,3% do total de afogamentos de 1998 a 2002. Este resultado reforça o argumento de que há necessidade de se implementar medidas preventivas efetivas para a proteção deste grupo. Deve-se ainda ressaltar que, em 11 laudos necroscópicos (3,8%), não foi possível obter a idade das vítimas de afogamento.

A partir da análise do local do afogamento das vítimas necropsiadas nos IML pesquisados, foi marcante o predomínio de ocorrências em áreas de lazer, aqui representadas principalmente por rio, lagoa, piscina, represa e córrego, totalizando 168

casos (57,7%). Chama a atenção, também, a elevada frequência de casos declarados como ocorridos em locais desconhecidos, perfazendo 109 casos (37,5%). Apenas 6 mortes por afogamento (2,0%) ocorreram em área domiciliar, ou seja, balde, banheira e caixa d'água.

Das cidades pertencentes à comarca do IML de Campinas, as que mais se destacaram pelo número de vítimas de afogamento, foram: em 1º lugar, Campinas com 92 casos (31,6%); em 2º lugar, Paulínia, com 21 casos (7,2%); em 3º lugar, Valinhos, com 16 casos (5,5%); em 4º lugar, Hortolândia, com 11 casos (3,8%) e, por fim, em 5º lugar, Vinhedo, com 10 casos (3,4%).

Em relação à comarca do IML de Ribeirão Preto, destacaram-se as cidades de Ribeirão Preto, com 21 casos (7,2%), Sertãozinho com 17 casos (5,8%), São Simão com 9 casos (3,1%), Serra Azul com 8 casos (2,7%) e Altinópolis e Jardinópolis, ambas com 7 casos (2,4%).

## DISCUSSÃO

Os dados obtidos neste estudo são comparáveis aos encontrados em outros países, onde os afogamentos predominam para o gênero masculino e entre os mais jovens<sup>4-9</sup>.

As bacias hidrográficas das regiões foram fatores significantes para compreender-se as diferenças regionais do número de casos ocorridos. A região de Ribeirão Preto, banhada pelos rios Mogi e Pardo, teve incidência relevante de afogamentos em áreas de lazer que margeiam os rios, contrastando com a região de Campinas, que não apresenta uma bacia hidrográfica com grandes cursos d'água, e teve uma menor incidência de afogamentos.

Analisando-se isoladamente a cidade de Campinas, verificou-se que na maioria dos registros (58,7%) não foi discriminado o local exato onde a vítima havia sido encontrada, o que prejudica o mapeamento e implementação de medidas de prevenção destes acidentes. O mesmo ocorreu com os registros obtidos na cidade de Salvador, nos quais

também não foram registradas algumas informações<sup>15</sup>. Uma explicação plausível para essas faltas, seria o fato de os corpos terem sido removidos de uma região para outra da cidade, sem o devido registro. Entretanto, foi possível concluir que lagoas e piscinas foram os locais de maior incidência de afogamentos, apresentando 16 (17,4%) e 8 (8,7%) registros, respectivamente.

Já em Ribeirão Preto, a distribuição dos afogamentos por local de ocorrência, mostrou-se peculiar e condizente com a área geográfica, pois a maioria dos acidentes por submersão ocorreu em rios, com 6 casos (28,6%), seguidos por 5 casos em piscinas (23,8%). Apenas em 2 casos (9,5%) não se identificou o local do acidente. Indicar o local de ocorrência dos acidentes, facilita o planejamento e a implementação de medidas preventivas para reduzir o número de vítimas de afogamentos. Quanto a este aspecto, houve uma diferença positiva na realidade encontrada na região de Ribeirão Preto, em relação àquela encontrada em Campinas.

Verificou-se que, na cidade de Campinas, do total de 92 casos de afogamento no período de 1998 a 2002, 53,2% ocorreram nas faixas etárias pediátrica e adolescentes, enquanto que 45,1% dos casos envolviam adultos e idosos. Situação distinta ocorreu em Ribeirão Preto, já que 57,6% das vítimas eram adultos ou idosos e 42,9% eram crianças e adolescentes. Nessas regiões estudadas, como nas áreas litorâneas brasileiras<sup>14,15</sup>, a maioria dos casos ocorreu nos meses quentes do ano. Não foram encontrados registros sobre a existência de serviços de prevenção nos locais em que ocorreram os acidentes fatais

Pode-se afirmar que, mortes por afogamento em áreas públicas, margens de rios e lagoas, seriam evitáveis através de uma política pública preventiva, em que se destacassem as indicações de áreas de risco, a supervisão obrigatória por salva-vidas ou outras pessoas treinadas, o desenho adequado de piscinas para melhorar a segurança e, ademais, o aprendizado nas escolas, voltado para a natação ou a sobrevivência na água. Conclui-se, portanto, que registrar os detalhes sobre o local específico da submersão é um importante passo para a

implementação de medidas de prevenção primária, tais como isolamento de áreas de risco, presença de salva-vidas em lugares públicos e até campanhas para maior segurança em piscinas particulares. Sabe-se que apenas o ato de colocar-se junto aos locais de risco uma cerca, que não precisa ser alta, reduz drasticamente o risco de acidentes<sup>16</sup>. Medidas de prevenção secundária, como ensino à população de manobras de reanimação, devem ser implementadas e divulgadas, permitindo que a comunidade possa atuar no caso de um acidente<sup>2,17</sup>. Com atitudes coletivas e individuais, com a presença do poder público, dos educadores e dos agentes de saúde, muitas vidas ainda podem ser salvas no Estado de São Paulo e no Brasil.

## REFERÊNCIAS

1. Papa L, Hoelle R, Idris A. Systematic review of definitions for drowning incidents. *Resuscitation*. 2005; 65:255-64.
2. Spyker DA. Submersion injury. *Epidemiology, prevention, and management*. *Pediatr Clin North Am*. 1985; 32(1):113-25.
3. Dueñas C, Lefranc C, Fernández R, Vasquez, J. Accidentes por inmersión, ahogamientos y casi-ahogamientos: presentación de 38 casos. *Rev Colomb Neumol*. 1995; 7:29-35.
4. Peden M, McGee K. The epidemiology of drowning worldwide. *Inj Control Saf Promot*. 2003; 10(4): 195-9.
5. Brenner RA, Trumble AC, Smith, GS, Kessler, EP, Orespeck, MD. Where children drown. *Pediatrics*. 2001; 108(1):85-9.
6. Fenner P. Drowning awareness: prevention and treatment. *Aust Fam Physician*. 2000; 29(11): 1045-9.
7. Kemp, A, Sibert D. Drowning and near drowning in children in the United Kingdom: lessons for prevention. *BMJ*. 1992; 304(6835):1143-6.
8. Tan RM. The epidemiology and prevention of drowning in Singapore. *Singapore Med J*. 2004; 45(7):324-9.
9. Hadi A. Risk factors of violent death in rural Bangladesh, 1990-1999. *Death Stud*. 2005; 29(6): 559-72.
10. Brenner RA. Prevention of drowning in infants, children and adolescents. *Pediatrics*. 2003; 112(2):440-5.

11. Pelicioni MCF, Gikas RMC. Prevenção de acidentes em escolares: proposta de metodologia de diagnóstico para programa educativo. *Rev Bras Saúde Escolar*. 1992; 2(1):23-6.
12. Szpilman D. Afogamento. *Rev Bras Med Esporte*. 2000; 6:131-44
13. Vico ESR, Laurenti R. Mortalidade de crianças usuárias de creches no Município de São Paulo. *Rev Saúde Pública*. 2004; 38(1):20-5.
14. Szpilman D, Amoedo AR. Atualização da classificação de afogamento: avaliação de 2304 casos em 20 anos. *J Bras Med*. 1994; 66(4):21-37.
15. Oliveira IC, Vieira da Silva ML, Nascimento Costa, MC, Paim, JS. Mortalidade por afogamento no município de Salvador. *IESUS*; 7:25-33.
16. Thompson DC, Rivara, FP. Pool fencing for preventing drowning in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (2):CD001047.
17. Harborview Medical Center, Injury Prevention and Research Center. Systematic Reviews of Childhood Injury Prevention Interventions: drowning. [cited 2003 Feb 3]. Available from: <http://www.depts.washington.edu/hiprc/childinjury>

Recebido em: 21/10/2005  
Versão final reapresentada em: 24/4/2006  
Aprovado em: 3/10/2006

## TOXICIDADE RENAL DE INIBIDORES SELETIVOS DA CICLOOXIGENASE-2: CELECOXIB E ROFECOXIB

### *RENAL TOXICITY OF THE SELECTIVE CYCLOOXYGENASE-2 INHIBITORS: CELECOXIB AND ROFECOXIB*

Aparecida de Fátima MICHELIN<sup>1</sup>  
Ana Angélica Peres FERREIRA<sup>2</sup>  
Vívian Galvani BITAR<sup>2</sup>  
Luciane Cruz LOPES<sup>3,4</sup>

### RESUMO

Os antiinflamatórios não esteróides inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 foram desenvolvidos com a perspectiva de evitar os efeitos colaterais dos inibidores não seletivos, especialmente para o trato gastrointestinal e rins. Contudo, recentes estudos têm demonstrado que a ciclooxigenase-2 é constitutivamente expressada nos rins, e altamente regulada em resposta a alterações no volume intravascular. Quando o volume sanguíneo está comprometido, as prostaglandinas derivadas da ciclooxigenase-2 desempenham um importante papel na circulação renal. Supõe-se que os fármacos que a inibem seletivamente possam interferir na função renal de maneira semelhante aos não seletivos. Esta revisão tem por objetivo averiguar o perfil de nefrotoxicidade dos inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 de gerações mais recentes, os coxibs, enfatizando celecoxib e rofecoxib, quando administrados a indivíduos sem doença renal, e àqueles com comprometimento renal prévio. As publicações pertinentes, contidas em periódicos nacionais e

<sup>1</sup> Mestre, Farmacêutica-bioquímica. Araçatuba, São Paulo, Brasil.

<sup>2</sup> Especialistas em Farmacologia Clínica. Campinas, SP, Brasil

<sup>3</sup> Professora Doutora, Curso de Farmácia, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Metodista de Piracicaba. Rod. Do Açúcar, km156, Campus Taquaral, 13400-911, Piracicaba, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: L.C. LOPES. E-mail: <lclopes@terra.com.br>, <lclopes@unimep.br>.

<sup>4</sup> Professora Doutora, Curso de Farmácia, Universidade de Sorocaba. Sorocaba, SP, Brasil.

internacionais entre 1999 e 2004, constituíram o objeto de análise. Os resultados mostraram que os coxibs, assim como os antiinflamatórios não esteróides não seletivos, reduzem a excreção de sódio, potássio e água, podendo elevar a pressão arterial, causar edema e falência renal aguda em pacientes em que a manutenção da perfusão renal adequada é dependente de prostaglandina. Em indivíduos onde tal manutenção acontece por outros mecanismos, as alterações nos parâmetros citados, quando ocorrem, são, em geral, transitórias. Concluiu-se que os inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 não apresentam maior segurança renal que os não seletivos e, como estes, devem ser empregados com cautela ou não ser administrados a pacientes predispostos a doenças renais.

**Termos de indexação:** antiinflamatórios não esteróides; inibidores de ciclooxigenase; rim.

## ABSTRACT

*Selective cyclooxygenase-2 inhibitors were developed to avoid side effects of conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs, including gastrointestinal and renal toxicity. However, recent studies have demonstrated that cyclooxygenase-2 is constitutively expressed in the kidney and is highly regulated in response to alterations in intravascular volume. When blood volume is compromised, the prostaglandins derived from cyclooxygenase-2, perform an important role in the renal circulation. Therefore, drugs that selectively inhibit cyclooxygenase-2 might be expected to produce effects on renal function similar to non-steroidal anti-inflammatory drugs, which inhibit both cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. This review has the objective to assess the nephrotoxicity of the most recent generations of selective inhibitors of cyclooxygenase-2, named coxibs, emphasizing celecoxib and rofecoxib, when they are administered to individuals without previous renal impairment, as well as to those with renal failure. The publications in national and international periodicals from 1999 to 2004, constituted the sample of analysis. This review has shown that selective cyclooxygenase-2 inhibitors, such as non-steroidal anti-inflammatory drugs, reduce sodium, potassium and water excretion, causing mild to modest increases in blood pressure and edema, and may cause, as well, acute renal failure in patients whose maintenance of adequate renal perfusion is "prostaglandin-dependent". In individuals whose such maintenance happens by other mechanisms, those parameter alterations, whenever they occur, are generally transitional. The conclusion was that, the selective cyclooxygenase-2 inhibitors don't have higher renal safety than other non-steroidal anti-inflammatory drugs and, like them, must be used either cautiously or not at all in patients with predisposing diseases.*

**Indexing terms:** anti-inflammatory agents, non-steroidal; cyclooxygenase inhibitors; kidney.

## INTRODUÇÃO

Os antiinflamatórios não esteróides (AINE) atuam inibindo a enzima ciclooxigenase (COX) e representam a classe de fármacos mais utilizada no tratamento da dor, inflamação e febre. Tais agentes têm sido efetivos no tratamento de uma variedade de doenças inflamatórias como a osteoartrite e a

artrite reumatóide<sup>1</sup>. Em 1999 estimou-se que eram vendidos, sem prescrição médica, cerca de 30 bilhões de comprimidos de AINE, anualmente, nos Estados Unidos, utilizados regularmente por 13 milhões de pessoas com artrite<sup>2</sup>.

O uso indiscriminado destes inibidores inespecíficos das ciclooxigenases fez aparecerem os



efeitos indesejados. A toxicidade induzida por AINE é geralmente atribuída ao bloqueio da atividade da COX-1, enquanto que a ação antiinflamatória resulta do bloqueio da COX-2. Assim, os AINES não seletivos, isto é, que bloqueiam a COX-1 e a COX-2, tais como a indometacina, o ibuprofeno, o naproxeno e o diclofenaco, possuem atividade antiinflamatória, mas também causam uma série de efeitos adversos renais e, mais freqüentemente, gastrintestinais<sup>1</sup>. Em 1997, nos Estados Unidos, foram registrados 16 500 óbitos de pacientes com artrite reumatóide e osteoartrite devido a complicações gastrintestinais relacionadas ao uso de AINE. A mortalidade foi de 5%-10% dos pacientes hospitalizados por causa desse problema<sup>2</sup>.

Na busca de alternativas menos tóxicas, sintetizou-se uma classe de AINE mais seletiva, isto é, que inibem preferencialmente a COX-2. Os inibidores seletivos da COX-2, tais como rofecoxib e celecoxib, denominados coxibs, possuem pouco ou nenhum efeito sobre a COX-1, quando empregados nas doses clínicas. O uso dos coxibs está baseado no princípio de aliviar a dor e a inflamação, pela ação das prostaglandinas geradas através da enzima COX-2, podendo-se assim reduzir os efeitos adversos gerados pela inibição da COX-1<sup>1</sup>.

As prostaglandinas (PG) são eicosanóides que, nos rins, exercem funções no tônus vascular, no balanço hidroeletrólítico e na liberação de renina<sup>1</sup>. A ciclooxigenase, que é uma prostaglandina sintase  $G_2/H_2$ , tem como substrato o ácido araquidônico e produz a prostaglandina  $PGG_2$  e, subsequentemente, a  $PGH_2$ , as quais são posteriormente metabolizadas pelas isomerases tecido-específicas, em prostaglandinas e tromboxanos. São descritas duas distintas ciclooxigenases, a COX-1 e a COX-2, que apresentam cerca de 60% de homologia na seqüência de aminoácidos, mas são produtos de genes diferentes e possuem distintos padrões de expressão e regulação<sup>1</sup>.

A COX-1 é denominada de constitutiva, devido a sua ampla distribuição nos tecidos, enquanto que a COX-2 foi considerada como induzida, uma vez que apresenta uma expressão mais restrita, é

regulada por estímulos inflamatórios e/ou proliferativos e exerce efeito preponderante nas respostas inflamatórias e de virulência. No entanto, estudos realizados nos últimos anos demonstram que a COX-2 está constitutivamente expressa no rim, onde a diferenciação da expressão e localização das duas isoformas sugere que elas possam ter diferentes funções<sup>3</sup>.

No que se refere aos efeitos gastrintestinais, estudos como o *Celecoxib Long-Term Safety Study* (CLASS), 2000, e o *Vioxx Gastrintestinal Outcomes Research Study* (VIGOR), 2000, demonstraram que esses fármacos são mais seguros que os não seletivos, o que representou um avanço, considerando os altos índices de mortes por perfuração gástrica atribuído ao uso de AINE inibidores não seletivos da COX<sup>4</sup>.

No entanto, a idéia inicial de que os AINE inibidores seletivos da COX-2 não apresentariam efeitos lesivos para o tecido renal vem sendo questionada. Estudos clínicos têm mostrado que o papel funcional intra-renal da COX-2 está predominantemente associado à manutenção da homeostase hidroeletrólítica, enquanto a COX-1 parece estar mais correlacionada à manutenção da função de filtração glomerular<sup>3</sup>.

A expressão constitutiva da COX-2 em tecidos renais levanta a possibilidade de que seus inibidores específicos, como rofecoxib e celecoxib, possam causar os mesmos efeitos adversos renais que os AINE não seletivos<sup>1</sup>. Contudo, os efeitos hemodinâmicos renais, os quais podem ser mediados pela COX-1, talvez constituam uma exceção, pelo menos em adultos saudáveis sob condições fisiológicas<sup>5</sup>. O rim é o segundo órgão mais afetado por efeitos adversos durante tratamento com AINE<sup>2</sup>. Embora a incidência de toxicidade renal com AINE seja pequena, com o aumento do seu uso, poderá se tornar um problema comum. A nefrotoxicidade com AINE inclui falência renal aguda, relatada como mudança na hemodinâmica dos rins, nefrite tubulointersticial, lesão glomerular, redução na excreção de sódio e água, hipercalemia e hipertensão<sup>4</sup>. Além disso, alterações deletérias na função renal podem ocorrer com o uso prolongado de AINE e, quando outras patologias estão

associadas aos processos inflamatórios, com o uso concomitante de outros fármacos, especialmente em idosos<sup>1</sup>.

Através de uma revisão da literatura, este artigo se propõe a avaliar, tanto a ocorrência de danos à função renal relacionada ao uso de AINE inibidores seletivos da COX-2 de gerações mais recentes, com ênfase para celecoxib e rofecoxib, em indivíduos que não apresentavam comprometimento renal antes do tratamento, como o agravamento desta condição em portadores de doença renal prévia.

## MÉTODOS

A composição da amostra a ser analisada se deu através de busca computadorizada de publicações sobre o assunto no período de 1999 a 2004, via Internet, no *Comprehensive Medline (Medical Literature and Retrieval System on Line)* e utilizando as seguintes palavras-chave e o cruzamento entre elas: *cyclooxygenase-2, selective COX-2 inhibitors, nephrotoxicity, renal failure, renal dysfunction, renal safety, kidney disease, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib, parecoxib e lumiracoxib*.

O critério adotado na seleção dos artigos considerou aqueles provenientes de revisões, estudos clínicos controlados e randomizados, trabalhos de metanálise, além de estudos de casos relevantes.

## RESULTADOS

No banco de dados *Medline* encontraram-se 111 artigos e destes foram obtidos 25. Outros 5 artigos, de período anterior ao proposto na busca, foram utilizados para verificar antecedentes históricos, que justifiquem o desenvolvimento do grupo dos coxibs.

Seguindo a ordem cronológica das publicações, analisaram-se os pontos mais relevantes de cada uma delas, e seus conteúdos foram informados, na medida do possível, de maneira clara e procurando divulgar a opinião do autor ou autores e suas considerações sobre o assunto estudado.

Assim, esta revisão foi estruturada em três partes. Na primeira foi enfocada a COX e a função renal; na segunda parte, os coxibs (celecoxib e rofecoxib) e a lesão renal, subdividindo-se esta parte em considerações sobre os usuários sem comprometimento renal prévio e considerações sobre aqueles já portadores de lesão renal. Finalmente foram abordados outros AINE inibidores seletivos da COX-2, desenvolvidos recentemente.

## COX e função renal

No início dos anos 90, investigadores usando técnicas de biologia celular e molecular, descobriram a existência de duas isoformas da ciclooxigenase (COX), também chamada PG/H sintase, denominadas COX-1 e COX-2. Ambas têm seu código genético homólogo em cerca de 60% da seqüência de aminoácidos<sup>1</sup>. Elas diferem em seus modelos de expressão celular e responsividade a estímulos, uma vez que tanto a COX-1 como a COX-2 podem ser induzidas em certas situações mas, em geral, a COX-1 é expressa constitutivamente, enquanto que a COX-2 é induzida<sup>1</sup>.

O gene da COX-1 tem características estruturais de gene que mantém as funções fisiológicas e está principalmente expresso de maneira constitutiva, embora sua expressão possa ser regulada sob certas condições. A COX-1 está relativamente distribuída na maioria dos tecidos em todo o corpo. É a única isoforma presente nas plaquetas sendo ainda responsável pela produção de prostaglandinas que mantêm a integridade da mucosa gástrica<sup>6</sup>. No rim está expressa, também constitutivamente, no endotélio vascular das arteríolas aferente e eferente, nos glomérulos e nas porções medular e cortical dos ductos coletores<sup>7</sup>.

O gene da COX-2 se assemelha a outros genes induzíveis e sua expressão é altamente estimulada em resposta a fatores de crescimento e citocinas, embora o mRNA e a proteína existam transitoriamente<sup>6</sup>. No trato gastrointestinal, a COX-2 é indetectável ou encontra-se em baixas concentrações. Contrariamente, é detectável nos leucócitos, nos sinoviócitos

e no sistema nervoso central, respondendo pela ocorrência de inflamação, dor e febre, respectivamente. Sob condições basais, COX-2 é expressa no cérebro e no córtex renal, expressão que é aumentada durante a inflamação e a transformação celular<sup>6</sup>.

Os estudos desenvolvidos ao longo de vários anos indicam que a COX-2 é constitutivamente expressa em tecidos renais de animais e humanos e, embora se encontre menos abundante que a COX-1, se situa em regiões particularmente importantes para a função renal. Além disso, sua expressão no rim pode ser aumentada em um número de situações experimentais e clínicas<sup>8</sup>. Entre as espécies, existem similaridades, bem como significativas diferenças, no que se refere aos sítios renais produtores de COX-2<sup>7,8</sup>.

Através de um estudo conduzido por Nantel et al.<sup>7</sup>, a expressão da COX-2 foi confirmada em podócitos e células do músculo liso das arteríolas, em rins saudáveis de humanos adultos. Esse mesmo estudo detectou, pela primeira vez, a presença da COX-2 na mácula densa, estrutura cujas funções integram o sistema renina-angiotensina e o controle dos níveis de íons sódio e potássio na luz do túbulo distal, contribuindo portanto para a manutenção do volume plasmático e da pressão sanguínea. A presença da COX-2 ficava mais evidente com o aumento da idade, estando ausente nas quatro primeiras décadas de vida.

As PG derivadas da COX-2, predominantes na atividade fisiológica renal, são a PGE<sub>2</sub> e a PGI<sub>2</sub>. A PGE<sub>2</sub>, tida como a mais abundante nos túbulos renais, regula o transporte de sódio e cloro na alça de Henle e interfere também no transporte de água e no fluxo sanguíneo da medula renal. Por outro lado, a PGI<sub>2</sub> é mais abundante no córtex renal, onde regula o tônus vascular renal, a taxa de filtração glomerular e a secreção de renina<sup>2</sup>. Entretanto, o papel da isoforma COX-2 na hemodinâmica renal ocorre apenas nas situações específicas com expressiva participação das prostaglandinas, como por exemplo, entrada de sódio diminuída, depleção de volume, estenose da artéria renal, nefrite por

lúpus, ablação renal parcial, terapia com inibidores do sistema renina-angiotensina, cirrose e insuficiência cardíaca<sup>9</sup>.

Dadas estas informações, percebe-se que a COX-2 e a COX-1 assumem papel importante para a função renal, e que a inibição seletiva proposta pelos coxibs não está isenta de gerar comprometimentos dessa função, especialmente nas condições acima citadas.

### Coxibs e lesão renal

O tratamento com AINE raramente leva ao desenvolvimento de falência renal aguda, uma vez que o efeito vasoconstritor é reversível. Contudo, se o referido efeito for prolongado e severo, pode desenvolver necrose tubular aguda; esta, todavia pode ser revertida com a descontinuação do uso do fármaco<sup>1</sup>. A ocorrência de efeitos adversos renais com AINE freqüentemente é exacerbada pela presença de fatores de risco como idade, doença cardíaca, hipertensão, diabetes, uso concomitante de diuréticos, ou abuso de analgésicos. Como consequência, há diminuição do fluxo renal, ocorrem distúrbios eletrolíticos e mudanças histopatológicas que refletem a perda da ação compensatória das prostaglandinas<sup>8</sup>. Existe uma série de razões pelas quais os pacientes idosos são mais suscetíveis à nefrotoxicidade por AINE. Eles geralmente têm baixos níveis de albumina, resultando no aumento dos níveis de droga livre. Pacientes idosos apresentam reduzido nível de água corporal, proporcionando maiores concentrações dos AINE, além de possuírem também o metabolismo hepático mais lento, o que pode levar a um aumento dos níveis séricos dos fármacos<sup>10</sup>.

A retenção de sódio ocorre em torno de 25% dos pacientes que fazem uso de AINE. A redução na excreção desse eletrólito e da água, leva a uma expansão do volume do fluido extracelular e à hipertensão. Este aumento da pressão arterial é mais pronunciado em pacientes já hipertensos do que naqueles normotensos. Indivíduos tratados com diuréticos ou  $\beta$ -bloqueadores são mais vulneráveis

do que aqueles que tomam bloqueadores de canal de cálcio, vasodilatadores diretos ou clonidina<sup>10</sup>.

Os agentes inibidores seletivos da COX-2, celecoxib e rofecoxib, oferecem um potencial para poupar a atividade homeostática da COX-1 nos rins, uma vez que, em doses terapêuticas, inibem apenas a COX-2<sup>11</sup>. Estudos clínicos estão ajudando a quantificar riscos renais e cardiovasculares associados ao uso dos inibidores da COX-2 *versus* o dos AINE convencionais. Tais dados sugerem eventos adversos similares entre eles, conforme demonstrado a seguir, no relato das diferenças entre o acometimento de indivíduos saudáveis e o de pacientes com lesão renal pré-existente.

### Pacientes sem lesão renal prévia

Foram selecionados 5 estudos realizados com o uso de coxibs em pacientes sem lesão renal.

Catella-Lawson et al.<sup>12</sup> realizaram um estudo randomizado, com 36 adultos idosos saudáveis submetidos a uma dieta sem restrição de sal (200mEq de sódio por dia), utilizando rofecoxib (50mg/dia), indometacina (50mg 3 vezes/dia), ou placebo por 2 semanas. As seguintes alterações foram observadas: a taxa de filtração glomerular (TFG) diminuiu no grupo da indometacina e não se alterou no grupo do rofecoxib ou placebo; a excreção urinária de sódio diminuiu durante as primeiras 72 horas com rofecoxib e subsequente volteou ao normal; a excreção de sódio permaneceu levemente diminuída no grupo da indometacina. Não houve aumento de peso nem alteração da pressão arterial em nenhum grupo. Estes resultados sugerem que, nas condições do estudo, apesar das diferenças de efeitos das enzimas COX, não houve alterações clínicas significativas na função renal ou na pressão arterial.

Rossat et al.<sup>13</sup> realizaram estudo com pacientes jovens saudáveis, submetidos a uma dieta com restrição de sal (50mEq ao dia), em que se compararam os efeitos dos inibidores seletivos da COX-2 e dos AINE convencionais com placebo. Os resultados obtidos sugerem que nos indivíduos com depleção

de sal, as PG derivadas da COX-2 contribuem para a regulação da hemodinâmica renal e do balanço de água e sal. Entretanto, observou-se que, durante pequenos períodos, estas mudanças na hemodinâmica renal (diminuição da TFG e aumento na excreção de sódio e potássio) não afetam a pressão arterial nem o ganho de peso.

Segundo esses autores, os estudos sugerem que pode haver diferenças sutis entre os AINE tradicionais e aqueles que inibem seletivamente a COX-2, quando administrados a indivíduos com dieta sem restrição de sal<sup>5,12,14</sup>, e que, por outro lado, não existem diferenças entre essas duas classes, quando administradas a indivíduos saudáveis sob dieta restrita de sal<sup>13</sup>.

Whelton et al.<sup>5</sup> compararam os efeitos do celecoxib e naproxeno na função renal de 29 indivíduos idosos e saudáveis. Foi um estudo randomizado em que os pacientes receberam celecoxib (200mg 2 vezes/dia por 5 dias; seguido por 400mg 2 vezes/dia por 5 dias), ou naproxeno (500mg 3 vezes/dia por 10 dias). Depois de um intervalo de 7 dias, sem utilização de nenhum dos fármacos, houve a troca da medicação nos grupos. No sexto dia, somente o grupo tratado com naproxeno apresentou diminuição significativa da TFG. Uma diminuição transitória da excreção de sódio foi observada em ambos os grupos. Portanto, os investigadores concluíram que em indivíduos idosos saudáveis, os inibidores da COX-2 podem poupar a hemodinâmica renal mais do que os AINE tradicionais, enquanto que os efeitos tubulares no balanço de sódio são similares em ambos os grupos.

Dilger et al.<sup>14</sup> conduziram um estudo clínico duplo-cego, randomizado e controlado, com celecoxib e diclofenaco, em 24 voluntários normotensos (menos que 140/90mmHg), sendo 12 jovens (6 mulheres e 6 homens com idade de 32 anos em média) e 12 idosos (3 mulheres e 9 homens com média de 68 anos de idade). Celecoxib e diclofenaco foram administrados em dosagens similares para as atividades analgésica e antiinflamatória, com o objetivo de comparar os efeitos sobre a pressão sanguínea e a função renal, *versus* atividade sistêmica

de prostanóide. Os resultados demonstraram que, em indivíduos jovens e idosos normotensos, o uso do celecoxib em doses terapêuticas, por um curto período, na inibição específica sobre a COX-2, tem efeitos sobre o perfil da pressão sangüínea de 24 horas e sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona; efeitos que, entretanto, não diferem daqueles obtidos com a inibição inespecífica da COX pelo diclofenaco, nas mesmas condições de uso.

Schwartz et al.<sup>15</sup> em estudo randomizado, duplo cego, placebo-controlado, durante 28 dias compararam os efeitos de rofecoxib (25mg/dia), celecoxib (200mg 2 vezes/dia) e naproxeno (500mg 2 vezes/dia) sobre a função renal, em 67 idosos saudáveis, submetidos à dieta de 200mEq de sódio ao dia. A excreção urinária de sódio, durante as primeiras 72 horas de tratamento, caiu significativamente e de maneira similar nos três grupos. Houve considerável aumento da pressão sangüínea sistólica, em graus semelhantes nesses mesmos grupos, após 14 dias de tratamento. A pressão sangüínea diastólica teve mudanças pequenas, e não houve alterações significativas na excreção de potássio urinário, no *clearance* de creatinina e no peso corporal. Esses autores concluíram que, em doses terapêuticas equivalentes, e nas condições do estudo, rofecoxib, celecoxib e naproxeno produzem efeitos similares sobre importantes parâmetros da função renal.

### Pacientes portadores de lesão renal

Foram selecionados 8 artigos referentes a estudos realizados com o uso de coxibs em pacientes suscetíveis a desenvolver lesão renal.

Swan et al.<sup>16</sup> realizaram um estudo *randomizado*, duplo-cego, com 75 pacientes idosos, com leve comprometimento renal (*clearance* de creatinina entre 30 e 80mL/min) divididos em 2 grupos, ambos sob dieta restrita de sal (30mEq de sódio ao dia). Para um grupo de 15 pacientes, foram administrados em dose única, rofecoxib 250mg (cerca de 5 a 20 vezes a dose usual recomendada), indometacina 75mg ou placebo. Em outro grupo, 60 pacientes

receberam durante 6 dias, rofecoxib 12.5mg/dia, rofecoxib 25mg/dia, indometacina 50mg 3 vezes/dia, ou placebo. Os resultados foram semelhantes nos 2 grupos (doses únicas e múltiplas doses), com declínio estatisticamente significativo na excreção urinária de sódio e potássio, e na TFG, dos indivíduos que receberam fármacos. No grupo que recebeu doses únicas, a diminuição na TFG foi mais acentuada que no grupo em tratamento com múltiplas doses.

Perazella & Eras<sup>17</sup> sugerem que os AINE que inibem seletivamente a COX-2 podem causar falência renal aguda reversível e sobrecarga de volume, quando administrados a pacientes com insuficiência renal crônica estável, e reportaram três casos em que isso ocorreu. Os pacientes eram idosos, com hipertrofia ventricular esquerda, diabetes ou hipertensão tratada com inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA). Dois desses casos ocorreram com celecoxib e o terceiro com rofecoxib, utilizados por períodos de 13 a 16 dias. Eles concluíram que o tempo de tratamento com esses fármacos pode aumentar o risco de desenvolvimento de insuficiência renal aguda e que, portanto, devem ser evitados, ou pelo menos, usados cautelosamente por curtos períodos de tempo, inclusive com monitoramento, em pacientes com insuficiência renal crônica.

Whelton et al.<sup>18</sup>, em estudos clínicos controlados nos Estados Unidos, realizados durante 12 semanas, reuniram mais de 5 mil pacientes portadores de osteoartrite. Os indivíduos foram randomizados e tratados com celecoxib 100 e 200mg 2 vezes/dia. Observou-se a incidência de edema periférico, em consequência da retenção de sódio, em 2,1% dos indivíduos, hipertensão em 0,8%, e agravamento de hipertensão pré-existente em 0,6% dos pacientes. Embora nesses estudos o uso de celecoxib não tenha sido associado a alterações extremas nos resultados clínicos laboratoriais relativos à função renal, pacientes tratados com celecoxib, em geral, mostraram mudanças no nível de sódio e potássio séricos, quando comparados ao grupo placebo<sup>18</sup>.

Whelton et al.<sup>19</sup> analisaram os efeitos de rofecoxib (25mg/dia) e celecoxib (200mg/dia) sobre

a pressão sangüínea, em 810 pacientes idosos com hipertensão controlada por medicamentos, em estudo randomizado controlado. Ambos inibidores da COX-2 elevaram a pressão sangüínea. Após 6 semanas de terapia, rofecoxib havia causado piora no quadro hipertensivo em 9,5% dos pacientes e o celecoxib em 6,0%.

Brater et al.<sup>1</sup> realizaram uma revisão do espectro dos efeitos renais decorrentes do uso de AINEs não seletivos em várias situações clínicas e também do papel desempenhado pelas diferentes isoenzimas da COX na regulação da hemodinâmica renal e no balanço hidroeletrólítico, bem como os efeitos dos AINE inibidores seletivos da COX-2 nos tecidos renais. Esses pesquisadores reportam-se a estudos recentes, que confirmam a expressão constitutiva da COX-2 nos tecidos renais de todas as espécies estudadas, demonstrando que esta isoforma está intimamente envolvida no processo de homeostase renal prostaglandina-dependente. Tal constatação sugere aos autores que os inibidores seletivos da COX-2, como o rofecoxib e celecoxib podem produzir alterações na função renal e causar efeitos adversos renais similares àqueles provocados pelos AINE não seletivos. Outra conclusão a que chegaram foi que ambos os inibidores seletivos da COX-2 produzem mudanças qualitativas na excreção de prostaglandinas urinárias, na taxa de filtração glomerular, na retenção de sódio e no desenvolvimento de edema periférico: mudanças similares, porém não piores que aquelas causadas pelos AINE não seletivos. Observaram ainda, que os eventos adversos renais são mais evidentes em pacientes com redução no volume circulatório. Esses autores concluem que, com base no conhecimento atual sobre esses fármacos, tanto o rofecoxib quanto o celecoxib não oferecem terapêuticas seguras quanto aos efeitos adversos renais, quando comparados aos AINE não seletivos. Afirmam que muitos ensaios clínicos serão necessários para avaliar a ocorrência de eventos raros como síndrome nefrótica, nefrite intersticial e necrose papilar com o uso dos novos inibidores seletivos da COX-2.

Perazella & Tray<sup>20</sup> relatam casos de cinco pacientes idosos que apresentavam disfunção renal e distúrbios eletrolíticos relacionados ao uso de AINE inibidores seletivos da COX-2. Esses pacientes eram portadores de alguns fatores de risco para o desenvolvimento de insuficiência renal, tais como insuficiência renal crônica, doença cardíaca, diabetes, hipertensão, doença vascular, hipovolemia e faziam uso de inibidores da ECA. Também houve alteração nos parâmetros que monitoram a ocorrência de insuficiência renal, como a excreção de solutos (sódio, potássio, hidrogênio e água) e a acidose metabólica. Desses pacientes, três tomaram celecoxib (200mg/dia), dois usaram rofecoxib (25 ou 50mg/dia). O tempo para desenvolvimento da disfunção renal variou de seis a vinte e um dias. A descontinuidade do tratamento resultou em recuperação da função renal, apesar de, para tal, três pacientes terem necessitado de hemodiálise. Portanto, a presença de indicadores de disfunção renal em virtude do uso de AINE inibidores seletivos da COX-2, deve ser avaliada em pacientes de alto risco e, se necessário, deve-se evitar o uso de AINE.

Galli & Panzetta<sup>4</sup> procuraram, através de um estudo de revisão da literatura, dar resposta ao questionamento sobre a diferença entre os efeitos renais causados pelos AINE inibidores seletivos da COX-2 e aqueles causados pelos AINE não seletivos. Eles reafirmam que a segurança no uso desses fármacos, quanto aos efeitos adversos, tem sido alvo de muitos estudos que apontam redução desses efeitos no trato gastrointestinal de indivíduos suscetíveis. Contudo, resultados otimistas semelhantes não ocorrem no rim, uma vez que, em pacientes de risco, tem sido relatada deterioração da função renal. Os inibidores seletivos da COX-2, bem como os AINE não seletivos, reduzem a excreção de sódio e podem causar insuficiência renal aguda nos pacientes em que a manutenção da perfusão renal adequada é dependente de prostaglandina. Portanto, tais fármacos devem ser evitados ou usados com cautela em pacientes com insuficiência renal crônica, doenças cardíacas severas, ou insuficiência hepática.

Gambaro & Perazella<sup>9</sup> também avaliaram os efeitos adversos dos agentes antiinflamatórios

inibidores seletivos e não seletivos da COX através de um processo de revisão de literatura e concluíram que ambos os grupos apresentam nefrotoxicidade equivalente. Assim, os pacientes considerados de alto risco para os eventos adversos renais, quando tratados com coxibs, deverão ser monitorados quanto à hipertensão, edema, hipercalemia e insuficiência renal. Os autores alertam ainda para o fato de que, como os coxibs apresentam melhor tolerância gástrica que os inibidores não seletivos da COX, os pacientes podem tender a consumir doses maiores que as prescritas, e a prorrogar o tempo de tratamento, aumentando assim o risco de toxicidade renal. Como os efeitos hipertensivos e renais dos inibidores não seletivos são dependentes das doses consumidas, os pacientes deverão ser alertados para seguir rigorosamente o programa prescrito.

### **Outros AINE inibidores seletivos da COX-2**

Recentemente foram desenvolvidos outros AINE inibidores seletivos da COX-2, etoricoxib, valdecoxib, parecoxib e lumiracoxib, que diferem entre si e dos anteriores, no grau de seletividade à COX-2 e em alguns aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos. Vários ensaios clínicos vêm sendo desenvolvidos para o estudo desses coxibs. Um trabalho de revisão desenvolvido por Stichtenoth & Frölich<sup>21</sup> apontou que esses inibidores de segunda geração apresentam uma maior seletividade para COX-2, quando comparados aos de primeira geração, com exceção do rofecoxib, que tem o mesmo perfil do valdecoxib. Essa maior seletividade lhes confere maior eficácia analgésica e antiinflamatória, uma vez que a isoenzima COX-2 é apontada como responsável pela dor e inflamação. Com referência aos efeitos colaterais renais, um estudo com valdecoxib apresenta resultados semelhantes aos resultados obtidos com rofecoxib e, portanto, confirma que aquele fármaco não oferece vantagens em relação à hemodinâmica renal e ainda mostra um maior risco, dose-dependente, de retenção de sódio e de água.

Estudo realizado com 1 217 pacientes randomizados para valdecoxib 20mg, valdecoxib 40mg ou naproxeno 500mg, apontou, respectivamente a esses esquemas posológicos, proporções de 9%, 12% e 6% de pacientes em tratamento por mais de seis meses, que apresentaram eventos renais. Tais dados foram considerados insuficientes para avaliar as implicações renais ocorridas. Assim, os resultados serviram de alerta para que se use valdecoxib com precaução em pacientes com doenças renais, ou naqueles com outras enfermidades associadas, submetidos a terapias que possam causar problemas renais, retenção de fluidos, hipertensão ou insuficiência cardíaca<sup>22</sup>.

Um estudo clínico de fase III, realizado por Curtis et al.<sup>23</sup>, envolvendo 4 470 pacientes, comparou os efeitos renais ocorridos com o uso prolongado de etoricoxib nas concentrações de 60, 90 e 120mg/dia, com outros AINE como o naproxeno (1000mg/dia) e ibuprofeno (2400mg/dia). Esses autores concluíram que os riscos de problemas renais, isto é, hipertensão, edema de membros inferiores, elevação da taxa de creatinina no soro e insuficiência cardíaca congestiva, foram baixos e semelhantes àqueles encontrados com o uso de naproxeno e ibuprofeno nas doses estudadas.

O ensaio clínico denominado TARGET (*Therapeutic COX 189 Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial*) foi desenhado para avaliar a segurança gastrointestinal e cardiovascular do lumiracoxib comparado com naproxeno e ibuprofeno. Tal estudo envolveu 18 325 pacientes com 50 anos ou mais, todos portadores de osteoartrite. Foram empregados os tratamentos com lumiracoxib 400mg uma vez ao dia; naproxeno 500mg em duas tomadas diárias e ibuprofeno 800mg três vezes ao dia. Os resultados obtidos mostraram uma redução de 3 a 4 vezes no nível de complicações gástricas com o uso do lumiracoxib, não havendo aumento na ocorrência de eventos cardiovasculares, quando comparado com os AINE tradicionais envolvidos no estudo, o que sugere ser esse coxib apropriado para o tratamento de pacientes com osteoartrite<sup>24</sup>.

O parecoxib é pró-droga inativa solúvel do valdecoxib e sua eficácia e segurança têm sido avaliadas para o alívio da dor aguda pós-operatória, em comparação com morfina e cetoralac, parenteralmente. As doses de 20 e 40mg de parecoxib foram mais efetivas que o placebo e tão efetivas quanto a dose de cetoralac e morfina nos diferentes ensaios realizados. Quanto aos efeitos adversos apresentados, como náuseas, vômito e vertigem, não foram atribuídos ao parecoxib<sup>25</sup>.

## DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Os AINE inibidores seletivos da COX-2, rofecoxib e celecoxib, são fármacos que apresentam reações adversas renais em níveis diferentes, dependendo dos pacientes considerados, isto é, aqueles indivíduos sem problemas renais prévios e aqueles que apresentam algum tipo de comprometimento renal ou fatores de risco para o seu desenvolvimento, tais como doenças cardiovasculares, diabetes, hipertensão, doença vascular, hipovolemia, ou terapia com inibidores da enzima conversora de angiotensina.

Quanto à segurança renal, a comparação entre o grupo dos AINE seletivos e o dos não seletivos para as isoformas da COX, demonstrou que os seletivos afetam menos os indivíduos sem comprometimento da função renal, e afetam de modo semelhante os pacientes com problemas renais prévios e que, nestes, o agravamento do quadro é diretamente proporcional ao tempo de terapia.

Os indivíduos sem problemas renais prévios podem desenvolver quadros de insuficiência renal aguda na vigência de tratamentos prolongados com inibidores seletivos da COX-2, o que nos remete ao conhecimento de que a COX-2 participa da homeostase renal. Assim, os seus inibidores seletivos podem causar efeitos adversos semelhantes aos não seletivos, uma vez que estes também inibem COX-2, e portanto, não oferecem condições terapêuticas seguras. Indivíduos que previamente apresentam comprometimento renal, podem ter essa

condição agravada pelo uso de AINE, sejam inibidores seletivos ou não, podendo desenvolver falência renal e nefrite túbulointersticial agudas.

Em pacientes em que a manutenção adequada da perfusão renal é prostaglandina-dependente, os coxibs, assim como os AINE convencionais, reduzem a excreção de sódio e também podem causar falência renal aguda. Desta forma, a avaliação das funções renal e cardiovascular através do monitoramento dos seus indicadores, torna-se indispensável, especialmente em pacientes de risco, ou seja, em idosos e em portadores de insuficiência renal crônica, de insuficiência hepática ou de doenças cardiovasculares, quando em tratamento com AINE inibidores seletivos ou não.

Os AINE inibidores seletivos da COX-2 apresentam redução nos efeitos adversos gastrintestinais, porém não nos efeitos adversos renais. Desta forma, a tolerância gástrica pode induzir ao uso de doses superiores à recomendada e prolongamento do tempo de tratamento, o que pode gerar graves conseqüências, especialmente à função renal. Embora a nefrotoxicidade dos AINE seja considerada baixa, deve-se levar em conta que o número de indivíduos expostos é grande e que as conseqüências advindas são de significativo impacto econômico e social.

O uso dos coxibs, inclusive os de última geração, deve ser criterioso, levando-se em conta a presença de fatores de risco, e o acompanhamento por parte dos prescritores deve ser sistemático, tanto no seguimento do paciente, avaliando os indicadores de disfunção renal, quanto na busca contínua de atualização do conhecimento.

Ocorreu em outubro de 2004 a suspensão cautelar de comercialização e uso de medicamentos contendo rofecoxib, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) através da Resolução - RE nº 1.576, em conseqüência da retirada voluntária do VIOXX® (rofecoxib) do mercado mundial. Tal fato reforça a importância de um sistema de farmacovigilância eficaz. No referido caso, a empresa se baseou em novos dados obtidos de um estudo clínico



prospectivo, randomizado e controlado com placebo, o teste *Adenomatous Polyp Prevention on VIOXX®* (APPROVe), que mostrou um risco aumentado de eventos cardiovasculares, a partir de dezoito meses de tratamento, em pacientes que recebiam VIOXX®, quando comparados com os que recebiam placebo.

Tal ocorrência alertou academias de ciências e autoridades sanitárias em vários países para os demais coxibs. Para a *Food and Drug Administration* (FDA), o resultado dos estudos clínicos sobre celecoxib e valdecoxib, no que se refere à segurança, principalmente cardiovascular, passaram a ser acompanhados em caráter de alerta.

Os estudos desenvolvidos com os coxibs de última geração têm mostrado que estes não estão isentos de agravar problemas pré-existentes e de provocar danos renais aos seus usuários, em especial àqueles que apresentam algum fator de risco para o desenvolvimento de tais problemas.

## REFERÊNCIAS

1. Brater DC, Harris C, Redfern JS, Gertz BJ. Renal effects of cox-2-selective inhibitors. *Am J Nephrol.* 2001; 21(1):1-15.
2. Schmidt H, Woodcock BG, Geisslinger G. Benefit-risk assessment of rofecoxib in the treatment of osteoarthritis. *Drug Safety.* 2004; 27(3):185-96.
3. Whelton A. Renal aspects of treatment with conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs versus cyclooxygenase-2-specific inhibitors. *Am J Med.* 2001; 110(3A):335-42S.
4. Galli G, Panzetta G. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs and COX-2 selective inhibitors have different renal effects? *J Nephrol.* 2002; 15(5):480-8.
5. Whelton A, Schuman G, Wallemark C, Drower EJ, Isakson PC, Verburg KM, et al. Effects of celecoxib and naproxen on renal function in the elderly. *Arch Intern Med.* 2000; 160(10):1465-70.
6. Demaria AN. NSAIDs, coxibs, and cardio-renal physiology: mechanism-based evaluation [cited 2004 May 5]. Available from: <http://www.medscape.com/viewprogram/1000-pnt>
7. Nantel F, Meadows E, Denis D, Connolly B, Metters KM, Giaid A. Immunolocalization of cyclooxygenase-2 in the macula densa of human elderly. *FEBS Lett.* 1999; 457(3):475-7.
8. Khan KN, Venturini CM, Bunch RT, Brassard JA, Koki AT, Morris DL, et al. Interspecies differences in renal localization of cyclooxygenase isoforms: Implications in nonsteroidal anti-inflammatory drug-related nephropathy. *Toxicol Pathol.* 1998; 26(5):612-20.
9. Gambaro G, Perazella MA. Adverse renal effects of anti-inflammatory agents: evaluation of selective and nonselective cyclooxygenase inhibitors. *J Intern Med.* 2003; 253(6):643-52.
10. Galli G, Panzetta G. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs and COX-2 selective inhibitors have different renal effects? *J Nephrol.* 2002; 15(5):480-8.
11. Komers R, Anderson S, Epstein M. Renal and cardiovascular effects of selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38(6):1145-57.
12. Catella-Lawson F, McAdam B, Morrison BW, Kapoor S, Kujubu D, Antes L, et al. Effects of specific inhibition of cyclooxygenase-2 on sodium balance, hemodynamics, and vasoactive eicosanoids. *J Pharmacol Expl Ther.* 1999; 289(2):735-41.
13. Rossat J, Maillard M, Nussberger J, Brunner HR, Burnier M. Renal effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition in normotensive salt-depleted subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 1999; 66(1):76-84.
14. Dilger K, Herrlinger C, Peters J, Seyberth HW, Schweer H, Klotz U. Effects of celecoxib and diclofenac on blood pressure, renal function, and vasoactive prostanoids in young and elderly subjects. *J Clin Pharmacol.* 2002; 42(9):985-94.
15. Schwartz JJ, Vandormael K, Malice MP, Kalyani RN, Lasseter KC, Holmes GB, et al. Comparison of rofecoxib, celecoxib, and naproxen on renal function in elderly subjects receiving a normal-salt diet. *Clin Pharmacol Ther.* 2002; 72(1):50-61.
16. Swan SK, Rudy DW, Lasseter KC, Ryan CF, Buechel KL, Lambrecht LJ, et al. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000; 133(1):1-9.
17. Perazella MA, Eras J. Are selective COX-2 inhibitors nephrotoxic? *Am J Kidney Dis.* 2000; 35(5): 937-40.
18. Whelton A, Maurath CJ, Verburg KM, Geis GS. Renal safety and tolerability of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor. *Am J Ther.* 2000; 7(3): 159-75. Erratum in: *Am J Ther.* 2000; 7(5):341.
19. Whelton A, Fort JG, Puma JA, Normandin D, Bello AE, Verburg KM, et al. Cyclooxygenase-2-specific inhibitors and cardio-renal function: a randomized, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. *Am J Ther.* 2001; 8:85-95. Erratum in: *Am J Ther.* 2001; 8(3):220.

20. Perazella MA, Tray K. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: a pattern of nephrotoxicity similar to traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med.* 2001; 111(1):64-67.
21. Stichtenoth DO, Frölich JC. The second generation of COX-2 inhibitors: what advantages do the newest offer? *Drugs.* 2003; 63(1):33-45.
22. Chavez ML, DeKorte CJ. Valdecoxib: a review. *Clin Ther.* 2003; 25(3):817-51.
23. Curtis SP, Ng J, Yu Q, Shingo S, Bergman G, McCormick CL, et al. Renal effects of etoricoxib and comparator nonsteroidal anti-inflammatory drugs in controlled clinical trials. *Clin Ther.* 2004; 26(1): 70-83.
24. Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, Hochberg MC, Doherty M, Ehsam E, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised and controlled trial. *Lancet.* 2004; 364(9435):665-74.
25. Cheer SM, Goa KL. Parecoxib. *Drugs.* 2001; 61(8): 133-41.

Recebido em: 9/3/2005

Versão final reapresentada em: 22/7/2005

Aprovado em: 13/10/2005

## TUBERCULOSE NOSOCOMIAL E RISCO OCUPACIONAL: O CONHECIMENTO PRODUZIDO NO BRASIL

### *NOSOCOMIAL TUBERCULOSIS AND OCCUPATIONAL RISK: THE KNOWLEDGE PRODUCED IN BRAZIL*

Rosely Moralez de FIGUEIREDO<sup>1</sup>

Juliano de Souza CALIARI<sup>2</sup>

#### RESUMO

As informações na literatura nacional acerca de prevenção e controle da tuberculose intra-hospitalar são escassas. Com o objetivo de analisar, mediante revisão de literatura, a produção nacional sobre tuberculose nosocomial e risco ocupacional foi realizado um levantamento bibliográfico retrospectivo (1980-2005) utilizando-se as palavras-chave "tuberculose ocupacional" e "tuberculose nosocomial". Fizeram parte do estudo 29 produções, sendo a média de 0,9 publicações/ano, distribuídas em 14 periódicos, com 52,0% deles concentrados da área de pneumologia. Quanto ao tipo de estudo, 44,9% foram classificados como exploratório/descritivo; 24,1% como laboratorial; 17,2% comparativo/correlacional; 6,9% estudo de caso e 6,9% como informativo. O tema "investigação em profissionais de saúde" apareceu em 34,5% dos artigos, e o tema "resistência microbiana", em 31,1%, enquanto o tema de 24,1% dos artigos foi classificado como "histórico da internação". Aspectos tais como a necessidade de aumentar-se a busca de sinais sintomáticos respiratórios e de desencadear-se precocemente as medidas de precaução respiratória no ambiente intra-hospitalar, foram pontos de consenso entre os pesquisadores. Verifica-se que existem ainda lacunas na produção de conhecimento sobre o tema no Brasil, em especial estudos que

<sup>1</sup> Professora Doutora, Departamento de Enfermagem, Curso de Enfermagem, Universidade Federal de São Carlos. Rod. Washington Luís, km 235, 13565-905, São Carlos, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: R.M. FIGUEIREDO. E-mail: <rosely@power.ufscar.br>

<sup>2</sup> Acadêmico, Curso de Enfermagem, Universidade Federal de São Carlos. São Carlos, SP, Brasil.

discutam e avaliem as políticas de prevenção de transmissão da tuberculose nas instituições de saúde. Acredita-se que trabalhos futuros sobre o tema devam ser incentivados.

**Termos de indexação:** riscos ocupacionais; tuberculose.

## ABSTRACT

*Brazilian literature information concerning the prevention and control of nosocomial tuberculosis is scarce. With the objective of analyzing, by means of literature revision, the production on nosocomial tuberculosis and occupational risk in Brazil, a retrospective bibliographical survey (1980-2005) was carried out, using the key words "occupational tuberculosis" and "nosocomial tuberculosis". The study included twenty-nine productions, and recorded 0.9 publications/year distributed in 14 journals, with 52.0% of them concentrated in the pneumology area. These articles were classified as: 44.9% exploratory studies; 24.1% laboratorial studies; 17.2% comparative/correlative studies; 6.9% case studies, and 6.9% as informative studies. The subjects recorded were: "inquiry in health care works" in 34.5% of the articles; "resistance" in 31.1%; and 24.1% had been classified as "historical of the hospitalization". The researches presented consensus in two aspects: the need to increase the search for respiratory symptoms and to accelerate the adoption of precautions against airborne contaminations at the hospital environment. Gaps in the production of knowledge concerning this subject still exist in Brazil; particularly absent are studies which would analyze and evaluate the prevention politics of tuberculosis transmission within health institutions. Future researches on this theme should be encouraged.*

**Indexing terms:** tuberculosis; occupational risks.

## INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB), doença tão antiga quanto a humanidade e curável desde 1950, nunca deixou de ser um grave problema de saúde pública em países em desenvolvimento, como o Brasil<sup>1</sup>.

Atualmente, a cada ano, no mundo, cerca de 8 milhões de pessoas contraem tuberculose e 3 milhões morrem em decorrência dela<sup>2</sup>. No Brasil, por ano, estima-se que ocorram 129 mil casos novos de tuberculose, sendo que, oficialmente, apenas 90 mil são notificados. Já no estado de São Paulo, 16 752 casos novos foram identificados no ano de 2004 e, destes, 8 368 eram bacilíferos, ou seja, estavam disseminando o bacilo por via aérea no ambiente<sup>3</sup>.

A Organização Mundial da Saúde assinala, como principais causas para a gravidade da situação atual da tuberculose no mundo, os seguintes fatos: desigualdade social, advento da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS), envelhecimento da

população e grandes movimentos migratórios<sup>4</sup>. Cabe ressaltar ainda que, hoje, a tuberculose é a principal infecção oportunista em pacientes com AIDS em países em desenvolvimento<sup>5,6</sup>.

O tratamento da tuberculose hoje ocorre predominantemente de forma ambulatorial, através de medicação via oral, padronizada, gratuita e com duração mínima de 6 meses<sup>7</sup>. Entretanto, é significativo o número de casos diagnosticados e tratados em atendimento hospitalar. Essa situação, decorre, tanto da desorganização do sistema de saúde, como da associação da TB ao vírus da AIDS e a outras doenças<sup>8</sup>.

Nestes casos, o estabelecimento das medidas de precaução contra a contaminação aérea e o início do tratamento precoce, são fundamentais para a não disseminação do agente na instituição. Entretanto, o não diagnóstico de tuberculose em pacientes admitidos em hospital por outras causas é que representa um grande risco para toda a equipe que

o assiste. A não suspeição precoce de existência da tuberculose e a conseqüente demora na adoção das medidas de proteção, comprometem o seu controle, podendo até mesmo desencadear epidemias intra-hospitalares da doença<sup>5,6</sup>.

O risco de infecção tuberculosa e adoecimento entre profissionais de saúde são descritos em vários trabalhos de todo o mundo<sup>9,10</sup>. Em estudo brasileiro<sup>11</sup> foi constatado que 4 profissionais de enfermagem adquiriram, comprovadamente, tuberculose ocupacional. Foi demonstrado também que essa população apresentava risco maior em adquirir tuberculose, risco que variou de 2 a 4 vezes mais, que o da população em geral.

As informações na literatura nacional acerca das medidas de prevenção e de controle da tuberculose intra-hospitalar têm sido escassas<sup>12</sup> e apenas recentemente foram incorporadas ao programa de controle da TB medidas de controle hospitalar<sup>13</sup>.

Portanto, o objetivo deste estudo foi analisar, mediante revisão de literatura, a produção nacional sobre tuberculose nosocomial e risco ocupacional, a fim de identificar tendências e lacunas que orientem trabalhos futuros.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo bibliográfico sobre o tema tuberculose nosocomial no Brasil. Primeiramente foi realizado um levantamento bibliográfico retrospectivo do período 1980-2005, nas bases de dados *Medline* e *Lilacs*, utilizando-se as palavras-chave "tuberculose ocupacional" e "tuberculose nosocomial".

Os dados foram armazenados em banco de dados informatizado e analisados segundo os critérios: data, título do periódico, tipo de pesquisa (descritivo/exploratório, comparativo/correlacional, estudo de caso, laboratorial e informativo), idioma e enfoque/conteúdo (histórico de internações, investigação em profissionais de saúde, avaliação de resistência microbiana, revisão teórica e trabalhos envolvendo biologia molecular).

Foram selecionados e lidos os resumos de todos os trabalhos realizados no Brasil e, em seguida, excluíram-se os que não apresentaram relação com o tema em questão, ou seja, não abordavam aspectos de transmissão nosocomial ou risco ocupacional.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram levantados, no total, 97 artigos brasileiros, sendo que 68 foram excluídos após a leitura dos títulos e resumos dos mesmos, por não apresentarem relação com o tema. Dos 29 artigos (Anexo) que fizeram parte do estudo, apenas 4 não foram lidos na íntegra, por se tratarem de teses.

A média de produção encontrada foi de 0,9 publicações/ano. O ano de 2000 destaca-se com 5 produções, seguido pelos anos de 1999 e 2002 com 4 publicações cada.

Os 25 artigos (excluídas as 4 teses ou dissertações) estavam distribuídos em 14 periódicos, sendo 10 deles nacionais (Quadro 1). Dos periódicos internacionais encontrados, 4 apresentaram 27,6% da produção do período. O idioma utilizado em 21 produções foi o português e, em 8, o inglês.

**Quadro 1.** Distribuição das publicações segundo periódicos (Brasil 1980-2005).

Título do periódico	Artigos (n=29)
<i>Infection Control and Hospital Epidemiology</i>	2
<i>International Journal of Tuberculosis and Lung Disease</i>	4
Jornal Brasileiro de Medicina	1
Jornal Brasileiro de Pneumologia	3
Jornal de Pneumologia	5
Memórias do Instituto Oswaldo Cruz	2
Pediatria Moderna	1
Revista da Associação de Medicina Brasileira	1
Revista Brasileira de Enfermagem	1
Revista de Patologia Tropical	1
Revista do Instituto de Medicina Tropical	1
Teses	4
<i>Transactions of the Royal Society Tropical Medicine and Hygiene</i>	1
Escola Anna Nery Revista de Enfermagem	1
<i>American Journal of Respiratory Critical Care Medicine</i>	1
<b>Total</b>	<b>29</b>

A inserção internacional dos pesquisadores parece ser significativa (27,6% da produção do período) e, como era de se esperar, há uma concentração de artigos em periódicos específicos sobre pneumologia (52,0%).

Quanto ao tipo, os estudos foram classificados como: 44,9% exploratório/descritivo, 24,1% laboratorial, 17,2% comparativo/correlacional, 6,9% estudo de caso e 6,9% como estudo informativo.

No que se refere ao conteúdo, 34,5% dos artigos foram classificados como "investigação em profissionais de saúde". Neste grupo, foram incluídos os estudos referentes à avaliação e seguimento de resposta de profissionais ou estudantes ao teste tuberculínico (TT), investigação de casos de TB entre profissionais e adesão ao uso de máscara durante atenção a pacientes com TB. Já o grupo de artigos identificados pelo conteúdo "resistência microbiana", foi o responsável por 31,1% da produção, com trabalhos que avaliaram o grau de resistência de cepas, a utilização de biologia molecular e a co-infecção TB/AIDS. Como "histórico da internação", foram classificados 24,1% dos artigos. Neste grupo, foram incluídos trabalhos referentes à investigação das internações, através de estudo do histórico da internação de casos diagnosticados, avaliação de prontuários ou busca de indivíduos com sintomas respiratórios, internados. Por último, no grupo identificado pelo conteúdo "revisão teórica", com 10,3% dos trabalhos, foram incluídas as atualizações sobre o tema e as informações sobre medidas de prevenção.

O grupo "investigação em profissionais de saúde" apresentou o maior número de publicações. Essa temática ganha força tendo em vista o risco de transmissão de TB em instituições de saúde estar bem estabelecido<sup>6</sup>. Entretanto, reconhece-se a dificuldade na realização da avaliação das condições e do seguimento desses profissionais no Brasil. Isso é devido, em parte, à alta incidência da doença no país e ao fato de que, portanto, a maioria dos brasileiros ser considerada como tendo sido infectada quando adulto jovem, o que tornaria uma avaliação atual um pouco mais difícil<sup>14</sup>.

Entre os estudos selecionados, houve predomínio de estudos transversais. É sabido que nesse tipo de estudo há dificuldade para indicar-se associações causais, sendo os estudos longitudinais mais apropriados, embora apresentem maior dificuldade de operacionalização<sup>14</sup>.

A análise da "história das internações", por sua vez, aponta que, além de ser comum a presença de pacientes bacilíferos em hospitais gerais, é comum também o retardamento ou mesmo a ausência de diagnóstico durante a permanência desses pacientes no hospital. Isso deve-se, em grande parte, à ausência de suspeita inicial de TB, situação que se agrava nos casos de co-infecção AIDS/TB<sup>14,15</sup>.

A literatura analisada aponta para a necessidade de se aumentar a procura por sinais sintomáticos respiratórios em pacientes com outras causas de internação e de se introduzir precocemente as medidas de proteção (isolamento) diante de casos suspeitos.

A participação da administração das instituições, para se garantir a adoção das medidas de controle da doença, é apontada como imprescindível na literatura<sup>14,15</sup>.

O tema "resistência microbiana" surge como resultante da preocupação com a disseminação de cepas multirresistentes e com o papel da co-infecção AIDS/TB nesse processo. Índices de resistência primária e secundária são avaliados, particularmente em co-infectados. Técnicas de biologia molecular aparecem como aliadas para elucidar suspeitas de transmissão intra-hospitalar.

No Brasil, e em outros países em desenvolvimento, de rotina, não são utilizados métodos de biologia molecular para caracterizar transmissão de TB intra-hospitalar<sup>10</sup>. O aparecimento desse tema nos trabalhos avaliados aponta para uma provável ampliação do uso dessa tecnologia no país.

Os artigos classificados como "revisões teóricas", que descrevem a evolução da padronização e da nomenclatura das precauções necessárias, além de explicitarem os riscos de transmissão, são fundamentais para a divulgação e atualização das informações para os profissionais de saúde.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O trabalho conclui que, no período investigado, a produção brasileira sobre o tema, acessível nas bases de dados, é pequena (29 produções). Entretanto, essa produção chega a um consenso sobre necessidades tais como a de aumentar-se a busca por indivíduos que apresentem sintomas respiratórios de TB e a de introduzir precocemente as medidas de precaução respiratória no ambiente intra-hospitalar.

O tema "avaliação dos profissionais de saúde" destacou-se, tanto pelo número de artigos sobre o tema (34,5% da produção), como pela indicação da necessidade de mais estudos sobre essas populações, em especial estudos longitudinais.

A "resistência bacteriana" surge como uma preocupação e os trabalhos referentes a ela apontam para a necessidade de que mais estudos sejam realizados, avaliando a transmissão de cepas nosocomiais, inclusive com o uso de biologia molecular.

Verificou-se que existem ainda muitas lacunas na produção de conhecimento sobre o tema no Brasil; em especial, faltam estudos que discutam e avaliem as políticas de prevenção de transmissão da tuberculose nas instituições de saúde. Acredita-se que trabalhos futuros sobre o assunto devam ser incentivados.

## REFERÊNCIAS

- Galesi VMN, Santos LAR. Tuberculose: a cura em estado de alerta. *Prática Hospitalar*. 2004; 6(32):61-7.
- São Paulo. Secretaria de Estado da Saúde. Coordenação dos Institutos de Pesquisa. Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac". Divisão de Tuberculose e outras Pneumopatias. Manual de orientação para coleta de escarro e outros materiais para baciloscopia e cultura para diagnóstico e controle da tuberculose. São Paulo; 2002.
- São Paulo. Secretaria de Estado da Saúde. Coordenação dos Institutos de Pesquisa. Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac". Divisão de Tuberculose e outras Pneumopatias. Casos novos de tuberculose por forma clínica e faixa etária [acesso em 24 mar 2005]. Disponível em: [http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/tb/tb\\_cn04.htm](http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/tb/tb_cn04.htm)
- Ruffino-Netto A. Tuberculose: a calamidade negligenciada. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2002; 1(35): 51-8.
- Sato A, Jardini CF, Santos JNC, Oliveira LMC, Nascimento LFC. Diagnóstico intra-hospitalar de tuberculose. *J Bras Med*. 2002; 82(6):54-5.
- Resende MR, Sinkoc VM, Garcia MT, Moraes EO, Kritski AL, Papaioordanou PMO. Indicadores relacionados ao retardo no diagnóstico e na instituição das precauções para aerossóis entre pacientes com tuberculose pulmonar bacilífera de um hospital terciário. *J Bras Pneumol*. 2005; 31(3):225-30.
- São Paulo. Secretaria de Estado da Saúde. Coordenação dos Institutos de Pesquisa. Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac". Divisão de Doenças Crônicas Transmissíveis [acesso em 29 mar 2005]. [http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/tb\\_historia.html](http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/tb_historia.html)
- Kritski AL, Ruffino-Netto A. Health sector reform in Brazil: impact in tuberculosis control. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000; 4(7):622-6.
- Schwartzman K, Menzies D. Tuberculosis: nosocomial disease. *CMJA*. 1999; 161(10):1271-7.
- Resende MR, Villares MCB, Ramos MC. Transmission of tuberculosis among patients with human immunodeficiency virus at a University Hospital in Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004; 25(12): 1115-7.
- Takeda E, Robazzi MLCC, Lavrador MAS. Risco ocupacional de adquirir tuberculose entre trabalhadores de enfermagem hospitalar. *Rev Bras Enfermagem*. 2001; 54(3):456-65.
- Kritski AL, Souza GRM, Contijo-Filho PP. A tuberculose como um problema de infecção hospitalar no Brasil. *J Pneumol*. 1988; 14(1):13-8.
- Rabahi MF, Almeida-Netto JC. Tuberculose: risco ocupacional em profissionais de saúde. *Rev Patol Tropical*. 2001; 30(1):1-8.
- Silva VMC, Oliveira JR, Santos FMS, Araújo CM, Kritski L. Prevalência de infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* entre alunos da faculdade de medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro. *J Pneumol*. 2001; 27(2):77-82.
- Gomes C, Rovaris DB, Severino JL, Gruner MF. Perfil de resistência de "M. tuberculosis" isolados de pacientes portadores do HIV/AIDS atendidos em um hospital de referência. *J Pneumol*. 2000; 26(1):25-9.

Recebido em: 9/5/2006

Versão final reapresentada em: 25/8/2006

Aprovado em: 23/10/2006

## ANEXO

## ARTIGOS ANALISADOS NO ESTUDO

1. Silva VM, Cunha AJ, Kritski AL. Tuberculin skin test conversion among medical students at a teaching hospital in Rio de Janeiro, Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002; 23(10):591-4.
2. Resende MR, Villares MC, Ramos MC. Transmission of tuberculosis among patients with human immunodeficiency virus at a university hospital in Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004; 25(12):1115-7.
3. Ferrazoli L, Palaci M, Marques LR, Jamal LF, Afiune JB, Chimara E, et al. Transmission of tuberculosis in an endemic urban setting in Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2000; 4(1):18-25.
4. Silva VM, Cunha AJ, Oliveira JR, Figueira MM, Nunes ZB, DeRiemer K, et al. Medical students at risk of nosocomial transmission of *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2000; 4(5):420-6.
5. Selig L, Belo MT, Teixeira EG, Cunha AJ, Brito R, Sanches K, et al. The study of tuberculosis-attributed deaths as a tool for disease control planning in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003; 7(9):855-9.
6. Biscotto CR, Pedrosa ER, Starling CE, Roth VR. Evaluation of N95 respirator use as a tuberculosis control measure in a resource-limited setting. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005; 9(5):476.
7. Sato A, Jardini CF, Santos JNC, Oliveira LMC, Nascimento LFC. Diagnóstico intra-hospitalar de tuberculose: relato de 38 casos. *J Bras Méd.* 2002; 82(6):54-5.
8. Brito R C, Gounder CL, Dirce B, et al. Resistência aos medicamentos anti-tuberculose de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* isoladas de pacientes atendidos em hospital geral de referência para tratamento de AIDS no Rio de Janeiro. *J Bras Pneumol.* 2004; 30(4):335-42.
9. Resende MR, Sinkoc VM, Garcia MT, et al. Indicadores relacionados ao retardo no diagnóstico e na instituição das precauções para aerossóis entre pacientes com tuberculose pulmonar bacilífera em um hospital terciário. *J Bras Pneumol.* 2005; 31(3):225-30.
10. Silva VMC, Cunha AJLA, Kritski AL. Risco de infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* entre alunos da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro. *J Bras Pneumol.* 2004; 30(5):459-66.
11. Silva VMC, Oliveira JR, Santos FMS, Araújo CM, Kritski AL. Prevalência de infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* entre alunos da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro. *J Pneumol.* 2001; 27(2):77-82.
12. Kritski AL, Souza GRM, Gontijo Filho PP. A tuberculose como um problema de infecção hospitalar no Brasil. *J Pneumol.* 1988; 14(1):13-8.
13. Ribeiro AS, Matsuil TN. Admission for tuberculosis to a university hospital. *J Pneumol.* 2003; 29(1):9-14.
14. Batista IMFD, Oelemann MC, Opromolla DVA, Suffys PN. Drug Resistance and Genotypes of Strains of *Mycobacterium tuberculosis* Isolated from Human Immunodeficiency Virus-infected and Non-infected Tuberculosis Patients in Bauru, São Paulo, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2002; 97(8):1147-52.
15. Marques SR. Infecção hospitalar: medidas preventivas (isolamento e precauções). *Pediatr Mod.* 2000; 36(1/2):55:58:62-56-60-63.
16. Grinbaum RS, Daher M, Medeiros EAS, Mendonça JS, Beu MF, Kusano E, et al. Infecção causada por *Mycobacterium tuberculosis* com resistência primária a múltiplas drogas: relato de caso em paciente com AIDS. *Rev Assoc Med Bras.* (1992); 1995; 41(3):255-6.
17. Takeda E, Robazzi MLCC, Lavrador MAS. Risco ocupacional de adquirir tuberculose entre trabalhadores de enfermagem hospitalar. *Rev Bras Enfermagem.* 2001; 54(3):456-65.
18. Rabahi MF, Netto JCA. Tuberculose: risco ocupacional em profissionais de saúde. *Rev Patol Trop.* 2001; 30(1):1-8.
19. Siqueira-Batista R, Gomes AP, Bisaglia JB, Borlot PEW, D'ávila HJX, Faria CGPP, et al. A busca ativa de tuberculose pulmonar em Teresópolis, RJ, Brasil. A procura de sintomáticos respiratórios na emergência do Hospital das Clínicas de Teresópolis Costantino Ottaviano. *Rev Inst Med Trop. São Paulo;* 2005; 47(2):117-8.
20. Silva VM, Cunha AJ, Kritski AL. Tuberculin skin test conversion among medical students at a teaching hospital in Rio de Janeiro, Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002; 23(10):591-4.
21. Resende MR, Villares MC, Ramos MC. Transmission of tuberculosis among patients with human immunodeficiency virus at a university hospital in Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004; 25(12):1115-7.
22. Penteado EVBF. Tuberculose no ambiente hospitalar: uma questão da saúde do trabalhador [dissertação]. Rio de Janeiro: FIOCRUZ; 1999.
23. Carvalho RRP. Participação do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", no Programa de Controle da Tuberculose, durante o período de 1982 a 1986 [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 1990.
24. Maciel ELN. Infecção por *Mycobacterium tuberculosis* em estudantes de enfermagem: um estudo de incidência através do Teste PPD. Rio de Janeiro: Escola de Enfermagem Anna Nery, Universidade Federal do Rio de Janeiro; 1999.
25. Oshiro ICVS. Tuberculose em pacientes e trabalhadores da área da saúde em unidade de hemodiálise [dissertação]. São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 1999.
26. Pazepa GC. Explorando conhecimentos, práticas e atitudes de alunos de graduação em enfermagem de uma universidade pública em relação à prevenção da disseminação da tuberculose. Escola Anna Nery: *Rev Enfermagem.* 2002; 6(2):273-83.
27. Fandinho FC, Kritski AL, Hofer C, Junior Conde H, Ferreira RM, Saad MH, et al. RFLP patterns and risk factors for recent tuberculosis transmission among hospitalized tuberculosis patients in Rio de Janeiro, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2000; 94(3):271-5
28. Kritski AL, Marques MJ, Rabahi MF, Vieira MA, Werneck-Barroso E, Carvalho CE, et al. Transmission of tuberculosis to close contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153(1):331-5.
29. Silva RDC, Ferreira MS, Gontijo Filho PP. Fatores de risco para um teste cutâneo tuberculínico positivo entre funcionários de um hospital universitário brasileiro. *J Pneumol.* 1998; 24(6):353-6.



## FISIOTERAPIA RESPIRATÓRIA EM PACIENTES SOB VENTILAÇÃO MECÂNICA<sup>1</sup>

### *RESPIRATORY PHYSIOTHERAPY FOR PATIENTS UNDER MECHANICAL VENTILATION*

Carla de Oliveira YOKOTA<sup>2</sup>

Armando Carlos Franco de GODOY<sup>2</sup>

Maria Isabel Pedreira de Freitas CERIBELLI<sup>3</sup>

#### RESUMO

O avanço tecnológico tem favorecido o aparecimento de complicações clínicas, as quais são, entretanto, passíveis de serem prevenidas, principalmente quando se atua de forma interdisciplinar. Junto aos pacientes acamados, sedados, dependentes de ventilação mecânica e que necessitam recuperar suas funções respiratórias, o enfermeiro e o fisioterapeuta podem atuar como objetivo de melhorar a ventilação pulmonar e, conseqüentemente, a oxigenação. Uma das ações preventivas que evitam complicações pulmonares é a fisioterapia respiratória. Esta revisão bibliográfica enfoca e descreve as conseqüências da aspiração de resíduos orofaríngeos e gástricos, como um dos fatores predisponentes ao aparecimento da pneumonia aspirativa, além de expor as manobras de fisioterapia respiratória, cuja aplicação pode preservar a oxigenação e a ventilação pulmonar, favorecendo a recuperação do paciente. Este trabalho de

---

<sup>1</sup> Artigo elaborado a partir da dissertação de C.O. YOKOTA, intitulada: “Deslizamento de fluidos da cavidade orofaríngea para traquéia, influenciado pela fisioterapia respiratória em pacientes sob ventilação mecânica”. Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Departamento de Enfermagem, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas; 2004.

<sup>2</sup> Fisioterapeutas, Mestres em Enfermagem, Serviço de Fisioterapia, Hospital das Clínicas, Universidade Estadual de Campinas. Rua Vital Brasil, 251, 13083-970, Cidade Universitária “Zeferino Vaz”, Barão Geraldo, Campinas, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: A.C.F. GODOY. E-mail: <armandogodoy@ig.com.br>.

<sup>3</sup> Professora Doutora, Departamento de Enfermagem, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas. Campinas, SP, Brasil.

revisão antecedeu o trabalho depois realizado com este tipo de pacientes, em que a atividade do fisioterapeuta veio complementar o cuidado oferecido pela equipe de enfermagem.

**Termos de indexação:** fisioterapia respiratória; enfermagem; pneumonia aspirativa; ventilação mecânica.

## ABSTRACT

*The technological development has brought with it a surge of new clinical complications, which, nevertheless, can be prevented, mainly through interdisciplinary action. The bed-ridden, sedated patients, who are ventilation-dependent and in need of regaining their respiratory functions, may be helped by the nurse and the physiotherapist, working together in order to assure lung ventilation and, therefore, oxygenation. One method of preventing further lung problems is to perform respiratory physiotherapy. This bibliographical review focuses on and describes the consequences of the aspiration of oropharyngeal residue, which is a predisposing factor for patients to develop aspiration pneumonia. The review also describes approaches in respiration physiotherapy, which can be used in order to preserve the oxygen flow and lung ventilation, aiding in the patient's early recovery. This review preceded a research developed with this kind of patient, in which the physiotherapist's work was complementary to the care offered by the nursing staff.*

**Indexing terms:** respiratory physiotherapy; nursing; pneumonia, aspiration; respiration, artificial.

## INTRODUÇÃO

Uma das complicações mais temidas em pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) são as pneumonias aspirativas<sup>1,2</sup>, principalmente quando o doente não consegue respirar espontaneamente. Frequentemente, usa-se a ventilação artificial, a oxigenação complementar e os tubos para drenagem, com o objetivo de otimizar o estado hemodinâmico do paciente. Nesse contexto, devido à retenção de secreções traqueobrônquicas decorrentes da intubação endotraqueal e da imobilidade no leito, a fisioterapia respiratória (FR) constitui uma conduta importante para a recuperação ventilatória. A aspiração é a principal causa de pneumonia em UTI e contribui significativamente para a morbimortalidade de pacientes criticamente doentes<sup>1-3</sup>. O trabalho interdisciplinar com a equipe de enfermagem, junto ao paciente, pode resultar no melhor atendimento às necessidades deste, otimizado as ações desenvolvidas à beira do leito, prevenindo complicações e, conseqüentemente, diminuindo custos para o sistema de saúde.

A aspiração é definida como a inalação, pelas vias aéreas inferiores, de material que irá se instalar abaixo das cordas vocais<sup>3</sup>. O material pode ser constituído por secreções orofaríngeas, saliva, alimentos, líquidos, conteúdos gástricos, substâncias tóxicas ou bactérias<sup>4</sup>. Segundo Mahul et al.<sup>5</sup>, cerca de 20% dos pacientes intubados por mais de três dias apresentam diagnóstico de pneumonia associada à aspiração de resíduos. A pneumonia aspirativa, portanto, é um processo infeccioso causado pela inalação de secreções orofaríngeas potencialmente contaminadas por microorganismos patogênicos<sup>2</sup>, tais como as bactérias que colonizam a superfície da mucosa da cavidade orofaríngea<sup>4</sup>, a inalação, portanto, constituindo o mecanismo primário pelo qual as bactérias entram nos pulmões<sup>2</sup>.

A pneumonia é assintomática no caso de microaspirações, ou seja, quando o pequeno volume de material aspirado não é detectado clinicamente. A "exata quantidade de material aspirado para caracterizar microaspiração não é definida, porém, a quantidade usualmente é menor do que um mL"<sup>4</sup>.

Ou é pneumonia sintomática, quando o material aspirado for detectável por ser de maior volume, no caso, devido à chamada macroaspiração<sup>3</sup>. Esta é detectada na observação de dados clínicos, caracterizados pela presença de sinais como: febre, leucocitose, mudança na produção de secreção (expectoração de secreção purulenta) e hipoxemia<sup>3,4</sup>. No exame radiológico, caracteriza-se pela presença de infiltrado em parênquima pulmonar<sup>6</sup>.

A pneumonia aspirativa pode ser considerada pneumonia nosocomial (PN) quando se desenvolve após 72 horas da admissão no hospital, sendo que, nesses casos, geralmente são polimicrobiais. A PN é causada freqüentemente por microorganismos entéricos gram-negativos, podendo também ser causada por microorganismos gram-positivos<sup>7,8</sup>.

“O risco de se adquirir pneumonia aumenta com o aumento de tempo dos pacientes sob VM”<sup>9</sup>. Calcula-se que a média adicional de estadia hospitalar seja de aproximadamente dez dias para pacientes com pneumonia associada ao ventilador, com custos extras atribuíveis superiores a U\$8.800 dólares<sup>10,11</sup>. A pneumonia desenvolvida depois de 48 horas de intubação e após o início da VM, é referida como pneumonia associada ao ventilador (VAP)<sup>3</sup>. A sua ocorrência, além de acréscimo de custos e do prolongamento da permanência dos pacientes no hospital, tem acarretado aumento do número de óbitos<sup>12,13</sup>.

Acredita-se que o circuito do ventilador possa favorecer a aderência bacteriana e comprometer os mecanismos de defesa das vias aéreas. Com isso, ocorre rápida colonização da orofaringe pelo aerossol contaminado, gerado pela inalação através do equipamento de terapia-inalação, causando a VAP<sup>14,15</sup>.

Pacientes gravemente enfermos que permanecem por um tempo em jejum, apresentam reabilitação mais demorada, com catabolismo de sua reserva protéica, o que leva ainda à redução da massa funcionante dos músculos respiratórios e à alteração do metabolismo<sup>16</sup>. O consumo muscular induz à respiração difícil e superficial, resultando em trocas gasosas ineficientes, com retenção de dióxido de carbono e maior consumo de oxigênio por tra-

balho metabólico realizado<sup>17</sup>. Este processo, por sua vez, acarreta menor oferta de nutrientes aos tecidos e debilidade aos músculos respiratórios, prejudicando também a locomoção. Com a diminuição da perfusão e difusão do oxigênio, há acúmulo de secreção e, considerando-se a dificuldade de realizar a tosse e expelir a secreção, esta pode causar infecção respiratória. Observa-se, neste contexto, a lentidão no reparo de tecidos lesados<sup>18</sup>, a dificuldade do paciente para desvincular-se do ventilador mecânico, o retardamento da recuperação e, portanto, o prolongamento da permanência hospitalar<sup>19,20</sup>.

Frente ao exposto é que se verifica a necessidade da FR, visando a recuperação funcional e respiratória do paciente o mais breve possível. As manobras de fisioterapia, agregadas aos cuidados que se prestam aos doentes sedados e acamados, serão usadas para facilitar a desobstrução das vias respiratórias e a nova expansão pulmonar, com o objetivo de prevenir complicações nos pacientes sob este risco. A intervenção da FR favorece também a respiração profunda e uma eficiente troca gasosa, diminuindo a quantidade de secreção e facilitando a higienização dos brônquios. Sendo estes importantes condutores para a aspiração, o acúmulo de secreção pode resultar em foco de contaminação pulmonar.

## Manobras de fisioterapia respiratória

As manobras fisioterápicas respiratórias consistem em técnicas manuais, posturais e cinéticas, que podem ser aplicadas no doente, associando-se aos recursos do ventilador mecânico. As manobras convencionais de desobstrução brônquica podem ser: a drenagem postural, a percussão torácica ou tapotagem, a compressão torácica, a vibração torácica (manual e mecânica), os exercícios respiratórios, a aspiração de secreção endotraqueal e a tosse<sup>21,22</sup>, além de outras menos convencionais, como a hiperinflação manual (HM) e a pressão negativa.

A FR objetiva primordialmente, melhorar a função respiratória por meio de outras funções como ventilação/perfusão (V/P), distribuição e difusão,

visando promover e manter níveis adequados de oxigenação e de gás carbônico na circulação, preservando a ventilação pulmonar. Outro objetivo é expandir novamente as áreas pulmonares com atelectasia<sup>23</sup>.

A FR tem caracterizado dois aspectos importantes e necessários para a manutenção da função respiratória dos pacientes: a higiene brônquica (desobstrução brônquica), ou seja, a remoção das secreções retidas, também utilizada no tratamento de enfermidades do sistema respiratório<sup>23-25</sup> e a manutenção da expansibilidade pulmonar durante a ventilação mecânica. Clarke et al.<sup>25</sup>, em 1973, relatavam os efeitos da FR na liberação das secreções traqueobrônquicas.

As manobras de desobstrução brônquica utilizada pela FR são numerosas e a caracterização de cada uma delas relaciona-se à intensidade de execução das mesmas, diferindo pelo grau de pressão das mãos sobre o tórax. As variações dessas manobras durante sua aplicação dependerão das condições clínicas do paciente<sup>26</sup>.

A realização das manobras exige posicionamento adequado do paciente no leito, a fim de melhorar a função da V/P pulmonar, aumentar os volumes pulmonares, reduzir o trabalho da respiração, minimizar o trabalho cardíaco e aumentar a liberação das secreções das vias aéreas, com a ajuda da gravidade<sup>27</sup>. A posição de Fowler (paciente deitado em decúbito dorsal, com a cabeceira do leito elevada a 30°) previne aspiração pulmonar, diminui a incidência de refluxo gastro-esofágico em pacientes intubados, dependentes do ventilador mecânico e com sonda nasogástrica<sup>28,29</sup>.

Existem manobras convencionais como:

*Drenagem postural*: técnica que, pelo posicionamento do paciente no leito, favorece o deslocamento das secreções das vias aéreas inferiores para os brônquios e das vias aéreas superiores para o meio externo, com auxílio da força da gravidade<sup>30</sup>. Através do posicionamento dos segmentos pulmonares ou de todo o pulmão, o terapeuta tem condições de acelerar o deslocamento de secreções, melhorar o

“clearance” pulmonar periférico, além de aumentar a capacidade residual funcional do paciente<sup>30,31</sup>. Quando realizada junto com a VM e com aplicação de pressão expiratória positiva final (PEEP), a drenagem postural pode aumentar a pressão transpulmonar, melhorar a taxa de V/P, aumentar a complacência pulmonar do hemitórax não comprometido e reduzir a resistência das vias aéreas colaterais<sup>32</sup>. A duração desta técnica pode variar de 15 a 60 minutos, dependendo da tolerância do próprio paciente à mudança de posição e da quantidade de secreção produzida. A equipe de enfermagem pode realizar esta manobra, sempre que o paciente puder permanecer nesta posição no leito.

*Percussão torácica ou Tapotagem*: técnica que tem como objetivo facilitar a retirada do muco ciliar. Podem ser usada tanto na inspiração quanto na expiração. Para realizá-la, as mãos do fisioterapeuta devem manter-se em forma de concha, os dedos posicionados no sentido dos arcos costais e do contorno do tórax, dedos e polegar aduzidos<sup>33</sup>. A realização desta técnica produz uma onda de energia, que é transmitida pelas mãos do fisioterapeuta através da parede do tórax<sup>34</sup>, promovendo o deslocamento das secreções da parede brônquica, das regiões periféricas para as centrais, de onde poderão ser expelidas pela tosse ou pela aspiração endotraqueal<sup>26,34</sup>. O movimento sobre o tórax deve ser realizado de forma rítmica, mantendo-se a mesma força e alternando-se as mãos que tocam o tórax, com frequência de (240 ciclos por minuto), conforme descrito por Gallon em 1991<sup>33</sup>.

*Vibração torácica*: técnica que consiste em exercer uma pressão sobre a parede do tórax, através de movimentos oscilatórios rápidos e de pequena amplitude, caracterizados pela contração isométrica repetida, com vibrações partindo do ombro e membros superiores do terapeuta. A contração isométrica, por sua vez, é a contração fina de grupos musculares de membros superiores, sem a produção de movimentos amplos. Os dedos devem estar alojados entre os arcos costais do tórax do paciente, seguindo a disposição anatômica das costelas, e a pressão deve

ser aplicada durante a fase expiratória. Pode ser realizada manual ou mecanicamente<sup>35</sup>.

*Compressão torácica:* técnica que consiste na compressão da parede do tórax, exercida durante toda fase expiratória do ciclo respiratório, a fim de permitir melhor esvaziamento pulmonar, facilitar a mobilização de secreção e favorecer a ventilação pulmonar<sup>36</sup>.

*Vibro-compressão torácica:* técnica que consiste na associação das manobras de vibração e de compressão torácicas. Consiste na compressão da parede torácica, no sentido anatômico dos arcos costais, com os dedos colocados entre os mesmos, sendo a força compressiva distribuída igualmente entre os dedos e a palma das mãos. É aplicada na fase expiratória do ciclo respiratório, de forma constante, lenta e moderada, permitindo um melhor esvaziamento pulmonar, facilitando a mobilização de secreções das vias aéreas centrais e inferiores e a ventilação pulmonar<sup>21,22,36</sup>. Quando o paciente não é capaz de colaborar, esta manobra é realizada em concordância com o padrão respiratório do mesmo, induzido pelo ventilador mecânico. Pacientes que apresentem rigidez torácica, osteoporose intensa e/ou que estejam sedados ou até mesmo curarizados, merecem cuidados especiais, já que não haverá manifestação de dor como alerta para evitar riscos de fratura de costelas. Esta manobra é executada sobre a área do pulmão a ser tratada<sup>21,22</sup>.

*Hiperinflação manual:* técnica também conhecida como *bag squeezing method*<sup>37,23,38</sup>. Foi introduzida em 1960, tendo como objetivo a prevenção de colapso alveolar e expansão dos alvéolos colapsados. A técnica melhora a oxigenação e a complacência do pulmão, minimizando o risco de hipoxemia; estimula a tosse no paciente intubado e aumenta a movimentação das secreções pulmonares para as vias aéreas inferiores<sup>37,39</sup>. Para a sua realização, o paciente é desconectado do ventilador mecânico e seus pulmões são insuflados de forma manual, através de uma bolsa auto-inflável ou ressuscitador manual (Ambú®), introduzindo-se o volume corrente. Esta técnica é executada provocando-se inspiração profunda e lenta. Em seguida,

o Ambú® é desconectado para aumentar o fluxo expiratório<sup>23,38</sup>.

*Pressão manual expiratória (pressão negativa):* técnica que consiste na compressão manual da região do tórax, respeitando-se a anatomia dos arcos costais, com os dedos colocados entre os mesmos, para evitar desconforto ao paciente. É aplicada durante a fase expiratória: deve-se manter a região comprimida durante a expiração e, em seguida, logo no início da inspiração, deve-se descomprimir bruscamente, provocando uma inspiração forçada, a qual acarretará um direcionamento do fluxo ventilatório para a região pulmonar comprometida, proporcionando expansão pulmonar e promovendo a facilitação para a V/P e a difusão, as quais se encontram prejudicadas. Esta técnica atua também como estímulo, facilitando a mobilidade costal que se encontra diminuída ou até mesmo abolida neste paciente. No paciente sob ventilação mecânica, esta técnica é realizada em concordância com o padrão respiratório proveniente do ventilador mecânico, favorecendo a sincronia entre o ritmo respiratório do paciente e o do ventilador mecânico<sup>24</sup>, prevenindo-se assim a iatrogenia hospitalar.

## CONCLUSÃO

O foco do cuidado ao doente está na importância de se intervir somente o necessário, para ajudar o organismo a se recuperar com menor ônus e melhor qualidade. Quando estamos frente a um doente acamado, com problemas respiratórios e sob ventilação mecânica, precisamos ter clara consciência de quais os procedimentos que poderão auxiliar em sua volta ao seio familiar. Para estarmos seguros de que os procedimentos a serem realizados contribuirão de fato para a melhora do paciente, é necessário que o fisioterapeuta observe as evidências que possam orientá-lo nas intervenções. A prevenção de complicações pulmonares poderá ser efetivada quando todos os fatores intervenientes puderem ser controlados

A FR não é apenas indicada para a reabilitação ou a cura do paciente, mas também para a

prevenção de complicações pulmonares, já que, ao melhorar a função pulmonar, favorece a redução de infecção pulmonar, reduz o tempo de permanência no ventilador mecânico e libera o doente do risco da realização de traqueostomia; benefícios estes que, além de reduzirem a permanência do paciente internado, reduzem o custo hospitalar.

Para ter segurança na indicação da FR, observadas as condições da intubação endotraqueal do paciente, faz-se mister avaliar se a realização da FR não acarretará complicações, como a passagem de secreções orofaríngeas para as vias aéreas inferiores, o que favoreceria a aspiração de resíduos e, conseqüentemente, o desenvolvimento da pneumonia aspirativa. Este foi o objetivo do estudo que se seguiu a esta revisão bibliográfica. Esta revisão e o estudo mencionado constituem etapas de uma linha de pesquisa que vem sendo desenvolvida por estes autores.

## REFERÊNCIAS

- Torres A, Serra BJ, Ferrer A, Jimenez P, Celis R, Cobo. Severe community acquired pneumonia: epidemiology and prognostic factors. *Am Rev Resp Dis.* 1991; 144(2):312-8.
- Marik PE. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. *N Eng J Med.* 2001; 344(9):665-71.
- McClave SA, Demeo MT, Delegee MH, Disário JA, Heyland DK, Maloney JPL. North American Summit on aspiration in the critically ill patient: Consensus Statement. *JPEN.* 2002; Suppl 26(6):S81-5.
- Zaloga GP. Aspiration-related illnesses: definition and diagnosis. *JPEN.* 2002; Suppl. 26(6):S2-8.
- Mahul PH, Auboyer C, Jospe R, Ros A, Guerin C, EL Khouri Z. Prevention of nosocomial pneumonia in intubated patients: respective role of mechanical subglottic secretion drainage and stress ulcer prophylaxis. *Intensive Care Med.* 1992; 18:20-5.
- Stevens RM, Teres D, Skillman JJ, Feingold, DS. Pneumonia in an Intensive Care Unit. A 30-month experience. *Arch Intern Med.* 1974; 134(1):106-11.
- Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control.* 1988; 16(3):128-40.
- Marik PE, Careau P. The role of anaerobes in patients with ventilator associated pneumonia and aspiration pneumonia: a prospective study. *Chest.* 1999; 115(1): 178-83.
- Fagon JY, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Pierre J, Darne C. Nosocomial pneumonia in patient receiving continuous mechanical ventilation. *Am Rev Resp Dis.* 1989; 139(4):877-84.
- Leu HS, Kaiser DL, Mori M, Woolson RF, Wenzel RP. Hospital acquired pneumonia: attributable mortality and morbidity. *Am J Epidemiol.* 1989; 129(6): 1258-67.
- Kappstein I, Schulgen G, Beyer U, Geiger K, Schumacher M, Daschner FD. Prolongation of hospital stay and extra costs due to ventilator-associated pneumonia in an intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1992; 11(6):504-8.
- Thompson R. Prevention of nosocomial pneumonia. *Med Clin North Am.* 1994; 78(5):1185-98.
- Chastre J, Fagon JY. Ventilator associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165(7):867-903.
- Reinartz JA, Pierce AK, Mays BB. The potential role of inhalation therapy equipment in nosocomial pulmonary infection. *J Clin Invest.* 1965; 44:831-9.
- Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP. Changing pharyngeal bacterial flora of hospitalized patients: emergence of gram-negative bacilli. *N Engl J Med.* 1969; 281(21):1137-40.
- Coats KG, Morgan SL, Bartolucci AA, Weinsier RL. Hospital associated malnutrition: a reevaluation 12 years later. *J Am Diet Assoc.* 1993; 93(1):27-31.
- Magnoni CD. Insuficiência aguda e crônica. In: Waitzberg DL. *Nutrição enteral e parenteral na prática clínica.* São Paulo: Atheneu; 1995. p.310-4.
- Faintuch J, Machado MCC, Birolini D. Recentes progressos de nutrição em cirurgia. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo.* 1974; 29(5):265-73.
- Modolin ML, Bevilacqua R, Margarido NF, Goncalves E. Cicatrização das feridas abertas na desnutrição com hipoproteinemia. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo.* 1982; 37(6):275-8.
- Molly M, Benotti P, Bistran B. A clinical application of exercise physiology and nutritional support for the mechanically ventilated patient. *JPEN.* 1990; 14(5):538-42.
- Imle PC. Percussão e vibração. In: MacKenzie CF, Ciesla N, Imle PC, Klemic N. *Fisioterapia respiratória em unidade de terapia intensiva.* São Paulo: Panamericana; 1988. p.89-98.
- Soares SMTP, Veloso CA, Figueiredo LC. Manobras fisioterápicas em pacientes sob ventilação mecânica. In: Carvalho CRR. *Ventilação mecânica.* São Paulo: Atheneu; 2000. p.353-80.
- Ciesla ND. Chest physical therapy for patients in the intensive care unit. *Phys Ther.* 1996; 76(6):609-25.

24. Azeredo CAC. Fisioterapia desobstrutiva broncopulmonar. In: Fisioterapia respiratória. Rio de Janeiro: Panamed; 1984. p.157-210.
25. Clarke SW, Cochrane GM, Webber BA. Effects of sputum on pulmonary function [abstract]. Thorax. 1973; 28:262
26. Machado MGR. Bases fisiológicas das manobras de desobstrução brônquica. In: Azeredo CAC. Fisioterapia respiratória moderna. Rio de Janeiro: Manole; 2002. p.41-51.
27. Stiller K. Physiotherapy in intensive care. Towards an evidence-based practice. Chest. 2000; 118(6): 1801-13.
28. Ibanez J, Penafiel A, Raurich JM, Marse P, Jorda R, Mata F. Gastroesophageal reflux in intubated patients receiving enteral nutrition: Effect of supine and semirecumbent positions. JPEN. 1992; 16(5):419-22.
29. Orozco-Levi M, Torres A, Ferrer M, Piera C, El-Ebiar YM, De La Bellacasa JP. Semirecumbent position protects from pulmonary aspiration, but not completely, from gastroesophageal reflux in mechanically ventilated patients. Am J Respir Crit Care Med. 1995; 152(4 pt.1):1387-90.
30. Wong JW, Keens TG, Wannamaker EM. Effects of gravity in tracheal transport rates in normal subjects and in patients with cystic fibrosis. Pediatrics. 1977; 60(2):146-52.
31. Bateman JRM, Newman SP, Daunt KM, Sheahan NF, Pavia D, Clarke SW. Is cough as effective as chest physiotherapy in the removal of excessive tracheobronchial secretions? Thorax. 1981; 36(9): 683-7.
32. MacKenzie CF. Mudanças fisiológicas seguintes à fisioterapia respiratória. In: MacKenzie CF. Fisioterapia respiratória em unidade de terapia intensiva. São Paulo: Panamericana; 1988. p.30-45.
33. Gallon A. Evaluation of chest percussion in the treatment of patients with copious sputum production. Respir Med. 1991; 85:45-51.
34. Brimouille S, Moraine JJ, Kahn RJ. Passive physical therapy and respiratory therapy effects on intracranial pressure [abstract]. Crit Care Med. 1988; 16:449.
35. Sutton PP, Lopez-Vidriero MT, Pavia D, Newman SP, Clay MM, Webber B, et al. Assessment of percussion, vibratory shaking, and breathing exercises in chest physiotherapy. Eur J Respir Dis. 1985; 66(2):147-52.
36. Arens R, Gozal D, Omlin KJ, Vega J, Boyd KP, Keens TG. Comparison of high frequency chest compression and conventional chest physiotherapy in hospitalized patients with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 1994; 150(4):1154-7.
37. Clement AJ, Hubsch SK. Chest physiotherapy by the bag squeezing method. Physiotherapy. 1968; 54(10):355-9.
38. Denehy L. The use of manual hyperinflation in airway clearance. Eur Respir J. 1999; 14(4):958-65.
39. Hodgson C, Carroll S, Denehy L. A survey of manual hyperinflation in Australian hospitals. Aust J Physiother. 1999; 45(3):185-93.

Recebido em: 1/8/2005

Aprovado em: 12/12/2005





## QUEBRA DE NORMAS DE SEGURANÇA NA FORMULAÇÃO DE MEDICAMENTOS E MORTES POR INTOXICAÇÃO PELA COLCHICINA EM ADULTOS

*NON-COMPLIANCE TO SAFETY RULES REGARDING MEDICATION PRESCRIPTION,  
LEADS TO TWO ADULTS' DEATH DUE TO COLCHICINE INTOXICATION*

Norico Miyagui MISUTA<sup>1</sup>

Darli Antonio SOARES<sup>2</sup>

Magda Lúcia Félix de OLIVEIRA<sup>3</sup>

### RESUMO

São apresentados dados de dois casos de uma mesma família atendidos em pronto-socorro, com intervalo de uma semana, que evoluíram para morte com diagnósticos de septicemia e de enterite aguda hemorrágica. A investigação realizada pela vigilância epidemiológica e sanitária concluiu que a causa dos óbitos foi intoxicação acidental por colchicina, preparada em farmácia de manipulação e propiciada por quebra de duas normas de segurança que levaram à ingestão de doses 100 vezes maiores que a dose habitual. O relato tem por objetivo alertar os médicos que prestam assistência em serviços de pronto atendimento sobre a necessidade de se incluir na anamnese, com o paciente ou acompanhante, a questão específica a respeito da utilização ou não de medicamentos manipulados, uma vez que o uso de substâncias preparadas em farmácias vem aumentando e acidentes como o relatado poderão ocorrer com maior frequência, inclusive com outros medicamentos.

**Termos de indexação:** boas práticas de manipulação; colchicina; química farmacêutica.

---

<sup>1</sup> Mestre, Epidemiologista, 15ª Regional de Saúde de Maringá, Secretaria de Estado da Saúde. Rua Demétrio Ribeiro, 50, 87030-090, Maringá, PR, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: N.M. MISUTA.

<sup>2</sup> Professor Doutor, Departamento de Saúde Coletiva, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina. Londrina, PR, Brasil.

<sup>3</sup> Professora Doutora, Departamento de Enfermagem, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Maringá. Maringá, PR, Brasil.

## ABSTRACT

*We present data from two cases seen at an emergency facility, occurring within a one-week period with two members of the same family, who died of septicemia and acute hemorrhagic enteritis. The investigation, conducted by the sanitary and epidemiological surveillance department, concluded that these deaths were due to accidental intoxication with colchicines. The drug was prepared in a compounding pharmacy, and there were breaches of safety norms leading to the ingestion of doses 100 times higher than the recommended dosage. The present report intends to alert physicians who provide emergency care as to the need to include, during the anamnesis of patients, specific questions to them or to their companion regarding the use of compounded drugs, given that the use of medication prepared in compounding pharmacies is increasing and accidents, as the one reported, may become more frequent and may occur with other drugs as well.*

**Indexing terms:** *good manipulation practices; colchicine; pharmaceutical chemistry.*

## INTRODUÇÃO

A colchicina é um alcalóide retirado de uma planta chamada *Colchicum autumnale*, assim denominada porque cresce em Colchis na Ásia Menor. A planta foi introduzida no tratamento da gota, no ocidente, em 1763 por von Störck e, nos Estados Unidos, foi introduzida pelo próprio Benjamin Franklin que sofria de gota. O isolamento do alcalóide ocorreu em 1820, por Pelletier e Caventou<sup>1</sup>.

Em caso de intoxicação o tratamento é sintomático e de suporte. Consiste em: 1- lavagem gástrica ou uso de eméticos; 2- exossangüíneo - transfusão; 3- hemodiálise; 4- monitoramento hemodinâmico e respiratório<sup>2</sup>.

Existem na literatura, relatos de suicídios, toxicidade terapêutica, ingestão acidental e homicídios causados pela colchicina<sup>3-9</sup>, porém nenhum relato descrito no Brasil. Pesquisa bibliográfica, incluindo as palavras-chave colchicina, intoxicação e envenenamento, cobrindo o período de 1999 a 2006, detectou somente um estudo de erro na manipulação da colchicina<sup>10</sup>. Por estas razões, justifica-se a divulgação de dois casos fatais de intoxicação por colchicina, ocasionados por erro de concentração do princípio ativo, resultante da quebra de normas de segurança. Estas causas somente foram detectadas por investigação epidemiológica

e, indubitavelmente, com o aumento do número de farmácias de manipulação e do consumo de medicamentos não industrializados, o risco de ocorrências deste tipo de acidente tende a crescer, sendo, além do mais, de difícil diagnóstico.

## Relato de Caso

### Caso 1

Um homem de 42 anos foi admitido em um hospital da Região Noroeste do Paraná, apresentando episódios de vômito, diarreia, dispnéia, mal-estar, ansiedade, e queixando-se de dor em região lombo-sacra.

De história pregressa, referia ter viajado para São Paulo dois dias antes do início dos sintomas, para a casa de parentes, e que a única refeição realizada fora de casa foi durante a viagem de retorno, quando, em uma lanchonete, comeu um sanduíche de pão francês, queijo, presunto e alface sem maionese, que compartilhou com a esposa.

Referia hipertensão arterial, com uso de anti-hipertensivo e hiperuricemia. Ao exame físico, apresentava-se com um *rush* cutâneo em todo o corpo, afebril, dispnéico, PA 160x100mmHg e hemograma normal.

No dia seguinte, o paciente evoluiu com hipotensão (PA 80x40mmHg), taquicardia, taquipnéia, cianose, palidez, torpor, agitação psicomotora e confusão mental. O hemograma apresentava uma intensa leucocitose ( $33.600/\text{mm}^3$ ), com desvio à esquerda e granulações tóxicas nos neutrófilos. Encaminhado para UTI foi a óbito no mesmo dia. Na declaração de óbito, como causa básica, constou septicemia.

## Caso 2

Uma semana após a morte do caso 1, o pai da vítima, com 67 anos, dá entrada em outro hospital, às 5 horas, com o mesmo quadro clínico, mas sem a *rush* cutâneo. De antecedentes, o paciente apresentava hipertensão arterial, prótese mitral há sete anos e hiperuricemia com uso de medicamentos digitálico, diurético e uricosúrico.

Ao exame físico, apresentava-se afebril, PA 160x110mmHg (às 14h apresentou PA 220x120mmHg), diminuição do murmúrio vesicular, abdome doloroso à palpação, com palidez cutânea e dispnéia, mas sem cianose. O hemograma apresentava leucocitose ( $15\ 200/\text{mm}^3$ ), com desvio à esquerda e coprocultura negativa.

Nos dias que se seguiram, o paciente evoluiu com taquidispnéia, cianose de extremidades, leucopenia ( $2\ 000/\text{mm}^3$ ), agitação psicomotora, confusão mental, melena, hematomas pelo corpo, insuficiência renal e coagulação intravascular disseminada. Foi a óbito quatro dias após a internação, sendo que, como causa básica na declaração de óbito foi considerada enterite aguda hemorrágica.

No primeiro caso, a Vigilância Epidemiológica Municipal foi acionada e a investigação foi direcionada para intoxicação alimentar. Embora não tenha sido possível colher amostras de fezes para coprocultura, foi realizada uma hemocultura que resultou negativa. Com a ocorrência do segundo caso, após a entrevista com familiares, chegou-se à história dos casos.

Por intermédio de um amigo, o pai ganhara seis cápsulas de um medicamento manipulado em

farmácia, indicado como sendo "bom para diminuir o ácido úrico". Os dois (pai e filho) tomaram uma cápsula por dia durante três dias e, como não apresentaram nenhum efeito adverso, pelo telefone, o filho solicitou a preparação da fórmula que encontrava-se no frasco. Foram preparadas 60 cápsulas, que foram divididas em dois frascos, 30 cápsulas em cada um.

Na noite em que se apresentaram os sintomas, segundo relatou a esposa do indivíduo-caso 1, o marido havia ingerido uma cápsula da medicação por volta das 20h30min e, duas horas após, passara a apresentar o *rush* cutâneo pruriginoso por todo o corpo, desencadeando-se a seguir os vômitos e a diarreia. O paciente foi internado por volta das 2 horas da madrugada.

Uma semana após, o pai do falecido lembrou-se da medicação citada e ingeriu uma cápsula em torno das 22 horas. Uma hora após, começou a ter embaçamento de visão, acompanhada de quadro clínico semelhante ao acima descrito. Apesar da insistência da família ao apontar que os casos poderiam estar relacionados com a medicação ingerida, os profissionais de saúde descartaram tal possibilidade, uma vez que os exames laboratoriais sugeriam processo infeccioso.

Pela análise das cápsulas restantes, realizada pelo Instituto Médico Legal do Paraná, foram detectadas 63,48mg de colchicina em cada cápsula. Segundo se constatou, ao ditar a fórmula por telefone, o paciente trocou a posologia da colchicina pela do alopurinol.

O laudo de exame anatomopatológico do caso 2 revelou broncopneumonia, edema pulmonar, pielonefrite crônica focal, esteatose hepática, necrose hepática multifocal, intestino com epitélio glandular autolisado, além de edema e congestão cerebral.

## DISCUSSÃO

Os dois casos descritos neste estudo apresentam evidências de que a dosagem da colchicina foi a responsável pelas mortes. O início da sinto-

matologia gastrointestinal, causada pelo estímulo neurogênico, ocorrendo dentro das primeiras duas horas da ingestão do medicamento (tendo em mente que os argumentos cronológicos são essenciais em farmacovigilância<sup>11</sup>); a perda de líquido, levando a uma leucocitose periférica; a síndrome da angústia respiratória, provocada pela depressão do centro respiratório; a hipertensão arterial induzida pela contração dos vasos sanguíneos através do estímulo vasomotor central; além dos distúrbios de coagulação e do comprometimento de múltiplos órgãos como rins, fígado, coração, sistema nervoso central. Todos estes sintomas, descritos em estudos de intoxicação pela colchicina<sup>1,2,12,13</sup>, são compatíveis com os dados apresentados nos casos expostos. O laudo do exame anatomopatológico do caso-2 revela que houve lesões em vários desses órgãos citados acima.

O processo infeccioso, levantado pelos médicos nos dois casos, ocorreu como complicação no segundo caso, porém é pouco provável que seja a causa básica, tendo em vista os dados clínico-epidemiológicos, a hemocultura (1º caso) e a coprocultura (2º caso), que foram negativas no início do internamento. A broncopneumonia apresentada pelo segundo paciente, comprovada pelo exame anatomopatológico, provavelmente foi decorrente da imunodepressão, evidenciada pela leucopenia que se apresentou durante a evolução do caso, associada à hipoventilação, conseqüência da depressão do centro respiratório.

Embora não tenha sido realizada análise da dosagem do medicamento no sangue e ou tecidos, as evidências anteriormente referidas, o exame anatomopatológico, a grande quantidade da substância verificada na dosagem contida na cápsula, além da tela do programa no computador indicando alerta na dosagem da colchicina e do alopurinol, dão boa margem de segurança para concluir-se que, em ambos os casos, ocorreu intoxicação aguda por colchicina.

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a preparação magistral deve ser feita atendendo à prescrição médica, sendo de

responsabilidade do farmacêutico a avaliação das prescrições quanto à concentração, compatibilidade físico-química e farmacológica dos componentes, adequação da dosagem e da via de administração. A ANVISA estipula ainda que, quando a dose ou posologia dos produtos prescritos ultrapassar os limites farmacológicos, ou se a prescrição apresentar incompatibilidade ou interações potencialmente perigosas, o farmacêutico deve intervir junto ao profissional que subscreveu a prescrição<sup>14</sup>. No caso-1 relatado, a 1ª quebra de norma ocorreu pelo atendimento de encomenda feita por telefone e sem comprovação de prescrição médica; a 2ª quebra de norma aconteceu ao não se verificar a adequação na concentração dos medicamentos, mesmo quando o alerta do programa do computador surgiu na tela, indicando "atenção na dosagem" da colchicina e do alopurinol: alerta que passou despercebido aos profissionais que manipularam os fármacos.

A quebra dessas duas normas de segurança, levou à administração de quase cem vezes a dose usual, quando a dosagem normal é cada cápsula conter de 0,5 a 0,6mg<sup>2</sup>. Sem a estrita obediência às normas citadas, a ampliação da manipulação a uma enorme diversidade de medicamentos, pode resultar em erros e dar origem a casos clínicos variados, dificultando o diagnóstico.

Portanto, sugere-se: 1) que a ANVISA reforce a obrigatoriedade da obediência às normas de segurança pelas farmácias de manipulação e 2) que os médicos em atendimento de pronto-socorro sejam alertados para aumentar o cuidado na anamnese dos pacientes, incluindo informações quanto ao uso de medicamentos manipulados.

#### A G R A D E C I M E N T O S

Aos toxicologistas Priscylla Maria K. Camelo Gabriel, Marilu Lopes e José Escorsin Neto, do Instituto Médico-Legal da Secretaria de Estado da Segurança Pública do Estado do Paraná, que não mediram esforços para realizar a pesquisa toxicológica das cápsulas suspeitas de causar a intoxicação.

## REFERÊNCIAS

1. Roberts II LJ, Morrow JD. Analgésicos: antipiréticos, agentes antiinflamatórios e fármacos utilizados no tratamento da gota. In: Goodman & Gilman, editores. As bases farmacológicas da terapêutica. 10.ed. Rio de Janeiro: Guanabara; 2003. Cap.27, p.517-50.
2. Putterman C, Chetrit-Ben E, Caraco Y, Levy M. Colchicine intoxication: cclincial pharmacology, risk factors, features, and management. *Semin Arthritis Rheum.* 1991; 21(3):143-55.
3. Deveaux M, Hubert N, Demarly C. Colchicine poisoning: case report of two suicides. *Forensic Sci Int.* 2004; 143(2-3):219-22.
4. Borrás-Blasco J, Enriquez R, Sirvent AE, Amoros F, Navarro-Ruiz A, Reyes A. Acute renal failure associated with an accidental overdose of colchicine. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2005; 43(10):480-4.
5. Maxwell MJ, Muthu P, Pritty PE. Accidental colchicine overdose. A case report and literature review. *Emerg Med J.* 2002; 19(3):265-7.
6. Guven AG, Bahat E, Akman S, Artan R, Erol M. Late diagnosis of severe colchicine intoxication. *Pediatrics.* 2002; 109(5):971-3.
7. Dehon B, Chagon JL, Vinner E, Pommery J, Mathieu D, Lhermitte M. Colchicine poisoning: report of a fatal case with body fluid and post-mortem tissue análises by high-performance liquid chromatography. *Biomed Chromatogr.* 1999; 13(3):235-8.
8. Sánchez MLA, Ferrero BO, Franco-Vicario R, Villa FM. Intoxicación aguda por colchicina. *An Med Interna.* 2000; 17(2):109-10.
9. Jones-Weakley B, Gerber JE, Biggs G. Colchicine poisoning: case report of two homicides. *Am J Forensics Med Pathol.* 2001; 22(2):203-6.
10. Cuartero AR. Intoxicación grave por colchicina. *An Med Interna.* 1999; 16(1):53-4.
11. Bénichou C. A farmacovigilância é indispensável. In: Bénichou C. Guia prático de farmacovigilância. 2.ed. São Paulo: Andrei; 1999. p.13-6.
12. Taglião CA. Analgésicos e antireumáticos. In: Oga S, editor. Fundamentos de toxicologia. 2.ed. São Paulo: Atheneu; 2003. Cap. 4.14, p.381-95.
13. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Agentes antiinflamatórios e imunossupressores. In: Rang HP. Farmacologia. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. Cap.13, p.189-204.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Resolução RDC nº33 (primeira parte). Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 19/04/2000.

Recebido em: 3/8/2005

Versão final reapresentada em: 9/5/2006

Aprovado em: 20/6/2006



## AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO TIREOIDEANA DE PACIENTE EM USO DE CARBAMAZEPINA

### *THYROID EVALUATION IN PATIENT USING CARBAMAZEPINE*

Sabrina ROCHA<sup>1</sup>  
Emanuela PIMENTA<sup>1</sup>  
Francisco de OLIVAES<sup>1</sup>  
Amanda CARVALHO<sup>1</sup>  
Helder SILVA<sup>1</sup>  
Túlio César ALVES<sup>2</sup>  
Milena Pereira PONDE<sup>3</sup>

### RESUMO

A literatura científica indica que a carbamazepina pode reduzir os níveis séricos dos hormônios tireoideanos. Não está estabelecido se a redução se deve a uma aceleração do metabolismo hormonal, ou porque a carbamazepina desloca o triiodotironina e o tiroxina das suas proteínas de ligação. Apenas um estudo considera que as alterações dos hormônios tireoideanos geradas pelo uso da carbamazepina são compensadas e não geram alterações clínicas. É apresentado o caso clínico de uma paciente de 54 anos, com crises epiléticas, que faz uso crônico de carbamazepina. Após 12 anos de uso da droga foi constatado que apresentava níveis séricos baixos de tiroxina livre, com níveis normais de hormônio estimulador da tireóide. No caso clínico apresentado não há alteração nos níveis de hormônio estimulador da tireóide e a paciente apresenta tiroxina livre reduzido, dados que estão de acordo com os reportados na maioria dos estudos revisados. Não há consenso sobre o motivo pelo qual uma suposta redução do tiroxina livre

---

<sup>1</sup> Acadêmicos, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Salvador, BA, Brasil.

<sup>2</sup> Professor Doutor, Disciplina de Farmacologia, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Salvador, BA, Brasil.

<sup>3</sup> Professora Doutora, Disciplina de Farmacologia, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Rua Frei Henrique, 8, Nazaré, 40050-420, Salvador, BA, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: M.P. PONDE. E-mail: <pondem@terra.com.br>.

não levaria ao aumento do hormônio estimulador da tireóide. Sugere-se que a reposição hormonal em pacientes que usam cronicamente a carbamazepina seja feita com cautela, atentando-se para níveis normais de hormônio estimulador da tireóide e para sintomatologia clínica que justifique ou não um tratamento.

**Termos de indexação:** carbamazepina; epilepsia; hormônios tireóideos.

## ABSTRACT

*Review of the relevant literature indicates that carbamazepine may reduce serum levels of thyroid hormones. It is not established if that reduction is due to an increased hormonal metabolism, or due to the fact that carbamazepine changes triiodotironina and thyroxine from its binding proteins. One study suggests that hormonal changes caused by carbamazepine use, do not lead to clinical symptoms. This paper reports the case of a 54 years old female outpatient, suffering from epileptic crises, who has been treated with carbamazepine. After 12 years taking the medication, her lab exams indicated low serum level of free thyroxine, with normal level of thyroid-stimulating hormone. The clinical case presents no change in thyroid-stimulating hormone level, and reduced free thyroxine. These findings are in agreement with most studies reviewed. However, in such studies there is not a consensus on the reason why a reduction in free thyroxine does not lead to thyroid-stimulating hormone increase. Nevertheless, authors suggest that hormonal replacement therapy in carbamazepine users must be done with caution, analyzing thyroid-stimulating hormone levels and going through a careful clinical evaluation of the patients.*

**Indexing terms:** Carbamazepine; epilepsy; thyroid hormones.

## INTRODUÇÃO

Vários estudos sugerem que a carbamazepina (CBZ) reduz os níveis séricos dos hormônios tireoideanos, podendo gerar um hipotireoidismo subclínico<sup>1-5</sup>. Alguns autores consideram que a redução dos hormônios ocorre devido a uma aceleração do metabolismo dos mesmos<sup>2,3,5</sup>. Outros consideram que a redução ocorre porque a CBZ desloca o triiodotironina (T3) e o tiroxina (T4) das suas proteínas de ligação<sup>1,4</sup>. Apenas um estudo considera que as alterações dos hormônios tireoideanos geradas pelo uso da CBZ são compensadas e não geram alterações clínicas<sup>6</sup>.

Isojarvi et al.<sup>2</sup> realizaram um estudo com 33 pacientes em tratamento prolongado com CBZ e 34 pacientes-controles sadios. Quando comparados ao grupo controle, os pacientes tratados com CBZ apresentaram níveis reduzidos de T4, T4 livre e da globulina que se liga aos hormônios tireoideanos (TBG). Ambos os grupos apresentaram níveis normais

do hormônio estimulador da tireóide (TSH), entretanto, nos pacientes tratados com a CBZ, a resposta ao hormônio da liberação da tireotropina (TRH) estava diminuída. Os resultados sugerem que a CBZ induz o *clearance* hepático dos hormônios tireoideanos, gerando a redução da concentração sérica dos mesmos. Os mesmos autores sugerem que a droga inibe a produção hipotalâmica de TRH (hormônio que estimula a produção de TSH), mantendo normais os níveis de TSH, os quais deveriam estar aumentados devido ao *feedback* positivo.

Isojarvi et al.<sup>7</sup> realizaram um estudo com 90 pacientes do sexo masculino entre 18 e 50 anos, sendo que 40 utilizaram CBZ, 29 utilizaram oxycarbazepina e 21, ácido valproico. Nos pacientes que usavam CBZ, houve uma diminuição de 45% nos níveis de T4 livre, enquanto que nos pacientes que usavam oxycarbazepina, tais níveis diminuíram em 24%. Em ambos os grupos a redução dos hormônios em relação aos valores basais foi estatísti-



camente significativa. Os níveis de T3 e TSH foram normais nestes pacientes. No grupo que utilizou ácido valproico não foram encontradas alterações nos níveis de hormônios tireoidianos.

Outros dois estudos<sup>1,4</sup> constataram reduções dos níveis de T4, T4 livre e T3 em pacientes usando CBZ, bem como aumentos nos níveis de TSH. Ambos os estudos sugerem que a CBZ provoca uma menor concentração sérica das TBG, causando uma redução dos níveis séricos dos hormônios tireoideanos. Tal redução ocasionaria a ativação do mecanismo de *feedback* positivo do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide, que aumentaria a produção e a concentração sérica de TSH e, conseqüentemente, a produção dos hormônios tireoideanos. Concluem que os níveis séricos dos hormônios tireoideanos, entretanto, permaneceriam reduzidos devido à pequena concentração de TBG no sangue.

Um estudo de 49 crianças com epilepsia em uso de CBZ, constatou uma redução dos níveis séricos de T4 e T4 livre e um valor normal de TSH nessas crianças, em relação ao grupo controle<sup>3</sup>. Os achados sugerem que a CBZ aumenta o *clearance* hepático de T4, diminuindo a concentração sérica desse hormônio. Entretanto, os níveis de TSH, que deveriam estar aumentados nesses pacientes devido ao mecanismo de *feedback* positivo, encontravam-se normais. Esse fato foi explicado pela ação da droga ao bloquear o eixo hipotálamo-hipófise-tireóide, resultando em níveis normais de TSH.

Em 41 adolescentes do sexo feminino que utilizavam terapêuticamente ácido valproico, CBZ ou Oxicarbazepina, a função tireoideana foi avaliada em dois cortes transversais<sup>8</sup>. Na primeira avaliação, 63% das pacientes que receberam CBZ e 67% das que receberam Oxicarbazepina, apresentaram valores significativamente mais baixos dos níveis de T4 e T4 livre, em relação às garotas do grupo controle ( $p < 0,001$ ). Não foram encontradas diferenças significativas nos níveis de TSH. Na segunda avaliação, em média 4,8 anos depois de descontinuado o tratamento, foi constatada a restauração aos níveis normais da concentração dos hormônios tireoidianos

nas 37 pacientes que aceitaram participar do estudo.

Um estudo realizado com 37 crianças com epilepsia e em tratamento com a CBZ, indicou uma redução dos níveis séricos de T4 e T4 livre, enquanto que os níveis séricos de T3, T3 livre e TSH permaneceram normais em relação ao grupo controle<sup>5</sup>. Os autores sugerem que a CBZ acelera o *clearance* hepático dos hormônios tireoideanos ao induzir o sistema enzimático microsossomal do fígado, indicando que os níveis séricos de T3 e T3 livre permanecem normais devido ao aumento da conversão periférica de T4 em T3, também induzido pela droga. Os autores concluem que os pacientes em uso de CBZ não cursam com hipotireoidismo, apresentando apenas um novo balanço do estado de equilíbrio dos hormônios tireoideanos.

Surks & DeaFesi<sup>6</sup> obtiveram amostras de soro de 31 indivíduos entre 25 e 60 anos, sendo doze amostras de indivíduos normais, dez amostras de pacientes em tratamento com CBZ e nove amostras de pacientes em tratamento com fenitoína. Os resultados foram analisados através de dois tipos diferentes de métodos: o método de ultrafiltração do soro e o método utilizado pelos *kits* comerciais. Os resultados indicam um aumento da fração livre de T4 em relação aos controles, com T4 total reduzido e T4 livre inalterado com o método de ultrafiltração. O método usado pelo *kit* comercial, ao contrário, mostra um T4 livre reduzido em relação aos controles. Os autores concluem que níveis terapêuticos de CBZ deslocam o T3 e T4 das proteínas séricas de ligação. Em pacientes tratados com CBZ há aumento das frações livres de T3 e T4 com decréscimo dos T3 e T4 totais, resultando em concentrações normais de T4 e T3 livre. Em função disso, os autores sugerem que a base para identificar alteração tireoideana nesses pacientes seja o valor do TSH.

Partindo de uma discussão que ainda está em aberto na literatura científica atual, apresentase a seguir o caso de uma paciente em uso crônico de carbamazepina, que apresentou alterações das dosagens de hormônios tireoideanos. A paciente consentiu que o caso fosse publicado, tendo assinado consentimento livre e esclarecido.

## Relato de caso

VMMP, 54 anos, sexo feminino, parda, com hipótese diagnóstica de epilepsia há 24 anos, apresenta antecedentes médicos de artrite reumatóide há 13 anos. As crises convulsivas, do tipo tônico-clônicas generalizadas, se iniciaram após o primeiro parto. O tratamento inicial foi feito por oito anos, com difenilhidantoína na dose diária de 200mg, sem apresentar melhora dos episódios convulsivos, que continuavam numa frequência de até três episódios por noite. Há 15 anos, iniciou o tratamento com carbamazepina (CBZ) na dose de 400mg diárias, com melhora dos sintomas. O exame clínico e neurológico da paciente não apresentava nenhuma outra alteração. Após 12 anos de uso da CBZ os níveis de hormônio tireoideano estavam normais, exceto a tiroxina livre (FT4) - 8,3pmol/L (referência - 10,3 a 24,5pmol/L) (Tabela 1). Por se tratar de uma paciente que apresenta doença auto-imune, foram dosados, na ocasião, os anticorpos anti-tireoglobulina, obtendo-se resultados com valores dentro da normalidade - 23UI/mL (referência - inferior a 100UI/mL). Suspeitou-se, então, que a alteração hormonal teria provável etiologia secundária ao uso da CBZ. A ultrassonografia com Doppler colorido identificou uma tireoidite, passando a paciente a utilizar 50mcg diárias de Levotiroxina sódica de 50mcg. Após quatro meses em uso dessa medicação os valores de T4

livre foram estabilizados, permanecendo entre os níveis de normalidade, enquanto que o de TSH teve uma pequena diminuição, por provável inibição do eixo hipotálamo-hipofisário. Os níveis séricos da CBZ sempre se encontraram em níveis terapêuticos, entre 4 e 10µg/mL. As dosagens séricas dos hormônios encontram-se na Tabela 1.

## DISCUSSÃO

No caso exposto não há comprovação de que as alterações hormonais ocorreram pelo uso da carbamazepina. Segundo já descrito, a paciente era portadora de doença auto-imune e apresentava ultrassonografia sugestiva de tireoidite, sendo uma das possibilidades diagnósticas o envolvimento da função tireoideana pelo uso da carbamazepina. Quanto aos estudos revisados, são discordantes com relação aos efeitos da CBZ sobre os hormônios tireoideanos. No caso clínico apresentado não há alteração nos níveis de TSH, achado que está de acordo com a maioria dos estudos revisados<sup>2,3,5,7,8</sup>. A paciente em tela apresentou redução do T4 livre, o que também está de acordo com os dados da literatura<sup>1-5,7,8</sup>. Não há consenso, entretanto, sobre o motivo pelo qual uma suposta redução do T4 livre não levaria ao aumento do TSH.

**Tabela 1.** Dosagem sérica dos hormônios tireoideanos na paciente.

Data	TSH	T3	T4	T4 livre	AAT*	CBZ
04.11.00**	2,10	145	5,8	8,3	23,1 UI/mL	
21.12.00	2,10	178	6,4	10,0		
13.01.00						4,29
16.01.01	2,30	93		9,3		
01.03.01	1,35	106		11,7		
16.06.01	1,82	147		13,7		5,50
19.12.01						4,80
11.04.02	0,92	115		11,5		
11.09.02						4,50
15.03.03	0,88			15,4		
19.02.04	0,96	133		11,9		
Valores de referência	0,4 a 4mUI/mL	60 a 180ng/dL	4,5 a 12,5µg/dL	10,3 a 24,5pmol/L	Inferior a 100UI/mL	4 a 10Mg/mL

\* Anticorpo antitireoglobulina; \*\*A partir dessa data foi introduzida terapia de reposição de T4.

TSH: hormônio estimulador da tireóide; T3: triiodotironina; T4: tiroxina; AAT: anticorpo anti-tireóide; CBZ: carbamazepina.

Um estudo sugere que a CBZ não determinaria um hipotireoidismo clínico, mas sim um novo balanço do estado de equilíbrio dos hormônios tireoideanos, em função da indução das enzimas hepáticas, provocada pela CBZ<sup>6</sup>. No mesmo estudo, sugere-se que o método comercial de dosagem dos hormônios tireoideanos não é adequado para medir o T4 livre, havendo uma diferença entre essa medida e aquela realizada pelo método de ultrafiltração proposto por Surks & DeaFesi<sup>6</sup>, que indica níveis normais de T4 livre. Face ao conhecimento atual sobre o tema, sugere-se que a reposição hormonal em pacientes que usam cronicamente a CBZ seja feita com cautela, atentando-se para os níveis normais de TSH e para a existência ou não de sintomatologia clínica que justifique um tratamento.

## REFERÊNCIAS

1. Rootwel TK, Ganes T, Johannessen SI. Effect of carbamazepine, phenytoin and phenobarbitone on serum levels of thyroid hormones and thyrotropin in humans. *Scand J Clin Lab Invest.* 1978; 38(8):731-6.
2. Isojärvi JI, Pakarinen AJ, Myllylä VV. Thyroid function in epileptic patients treated with carbamazepine. *Arch Neurol.* 1989; 46(11):1175-8.
3. Yüksel A, Kartal A, Cenani A, Yalcin E. Serum thyroid hormones and pituitary response to thyrotropin-releasing hormone in epileptic children receiving anti-epileptic medication. *Acta Paediatr jpn.* 1993; 35(2):108-12.
4. Eiris-Puñal J, Del Rio-Garma MC, Del Rio-Garma MC, Lojo-Rocamonde S, Novo-Rodríguez I, Castro-Gago M. Long-term treatment of children with epilepsy with valproate or carbamazepine may cause subclinical hypothyroidism. *Epilepsia.* 1999; 40(12):1761-6.
5. Verrotti A, Basciani F, Morresi S, Morgese G, Chiarelli F. Thyroid hormones in epileptic children receiving carbamazepine and valproic acid. *Pediatr Neurol.* 2001; 25(1):43-6.
6. Surks MI, DeaFesi CR. Normal serum free thyroid hormone concentrations in patients treated with phenytoin or carbamazepine: a paradox resolved. *JAMA.* 1996; 275(19):1495-8.
7. Isojärvi JI, Turkka J, Pakarinen AJ, Kotila M, Rättyä J, Myllylä VV. Thyroid function in men taking carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate for epilepsy. *Epilepsia.* 2001; 42(7):930-4.
8. Vainionpää LK, Mikkonen K, Rättyä J, Knip M, Pakarinen AJ, Myllylä VV, et al. Thyroid function in girls with epilepsy with carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate monotherapy and after withdrawal of medication. *Epilepsia.* 2004; 45(3):197-203.

Recebido em: 30/8/2005

Versão final reapresentada em: 9/5/2006

Aprovado em: 22/5/2006



## INSTRUÇÕES AOS AUTORES

A *Revista de Ciências Médicas* publica artigos originais relacionados com as diversas áreas da saúde, buscando incentivar a produção de trabalhos interdisciplinares, nas seguintes categorias: **Artigos originais**: contribuições destinadas a divulgar resultados de pesquisa original inédita que possam ser reproduzidos. **Revisão**: síntese crítica de conhecimentos disponíveis sobre determinado tema, mediante análise e interpretação de bibliografia pertinente, de modo a conter uma análise crítica e comparativa dos trabalhos na área, que discuta os limites e alcances metodológicos. Serão publicados até dois trabalhos por fascículo. **Atualização**: destinada a relatar informações publicadas sobre tema de interesse para determinada especialidade. **Notas Prévias**: notas relatando resultados prévios ou preliminares de pesquisas em andamento. **Opinião**: opinião qualificada sobre tópico específico em medicina e ciências correlatas e **Relatos de casos**.

Os conceitos emitidos nos artigos e na comunicação são de total responsabilidade dos autores. Não serão aceitos ensaios terapêuticos.

**Pesquisas envolvendo seres humanos**. Resultados de pesquisas relacionadas a seres humanos devem ser acompanhados de cópia do parecer do Comitê de Ética da Instituição de origem, ou outro credenciado junto ao Conselho Nacional de Saúde. Além disso, deverá constar, no último parágrafo do item Métodos, uma clara afirmação do cumprimento dos princípios éticos contidos na Declaração de Helsinki (2000), além do atendimento a legislações específicas do país no qual a pesquisa foi realizada.

**Avaliação de manuscritos**. Os manuscritos submetidos à Revista, que atenderem à política editorial e às "instruções aos autores", serão encaminhados aos revisores *ad hoc* previamente selecionados pelo Comitê. Cada manuscrito será enviado para três relatores de reconhecida competência na temática abordada.

O processo de avaliação por pares é o sistema de *blind review*, em procedimento sigiloso quanto à identidade tanto dos autores quanto dos revisores. Por isso os autores deverão empregar todos os meios possíveis para evitar a identificação de autoria do manuscrito.

No caso da identificação de conflito de interesse da parte dos revisores, o Comitê Editorial encaminhará o manuscrito a outro revisor *ad hoc*.

Os pareceres dos consultores comportam três possibilidades: a) aceitação integral; b) aceitação com reformulações; c) recusa integral. Em quaisquer desses casos, o autor será comunicado.

Após aprovação final, encaminhar em disquete 3,5", empregando editor de texto MS Word versão 6.0 ou superior.

**Manuscritos aceitos**: manuscritos aceitos poderão retornar aos autores para aprovação de eventuais alterações, no processo de editoração e normalização, de acordo com o estilo da Revista.

## INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

The "*Revista de Ciências Médicas*" publishes articles related to the several fields of health, with the purpose of stimulating the production of interdisciplinary works, in the following categories: **Original articles**: contributions to disseminate results of inedited original research that can be reproduced. **Review**: article including the available knowledge about a particular subject, through the analysis and interpretation of the relevant bibliography so as to contain a critical and comparative analysis to works done in the area that discuss the methodological limits. Only 2 papers/ issue will be published. **Current Comments**: article reporting information published about a subject of interest to a particular specialty. **Previous Notes**: notes reporting previous or preliminary results of researches in progress. **Opinion**: qualified opinion on a specific topic in medicine and correlated sciences and **Case Reports**.

The concepts emitted in the articles and communication are of total responsibility of the authors. Therapeutic essays will not be accepted.

**Research involving human beings**. Research results related to human beings should be accompanied by a copy of the approval by the Ethics Committee of the authors' Institution or other institution accredited by the National Health Council. In addition, a clear affirmation of having followed the ethical principles contained in the Helsinki Declaration (2000) and the specific legislation of the country where the research was carried out should appear in the last paragraph of the item Methods.

**Manuscript evaluation**. Manuscripts submitted to the Journal that attend the editorial policy and the "instructions to the authors" will be directed to the Editorial Committee, which will consider the scientific merit of the contribution. Manuscripts approved in this phase will be sent to *ad hoc* reviewers, previously selected by the Committee. Each manuscript will be sent to three reviewers recognized for their competence in the theme approached.

The process of peer evaluation is the *blind review* system, in a procedure of secrecy with respect to the identity of both the authors and the reviewers. Thus the authors should do their utmost to avoid identification of authorship in the manuscript.

In the case of the identification of a conflict of interests on the part of the reviewers, the Editorial Committee will send the manuscript to another *ad hoc* reviewer.

The reports from the reviewers consider three possibilities: a) total acceptance; b) acceptance subject to reformulation; c) total rejection. The author will be communicated whatever the case.

The final decision to publish the manuscript or otherwise is the prerogative of the editors, who reserve the right to proceed with adjustments to the grammar as necessary. If problems with the script are detected, the manuscript will be returned to the authors for the required alterations. The reformulated manuscript should be returned within the deadline determined by the editor.

After final approval, remit a 3.5" floppy disk, using the MS Word text editor, version 6.0 or above.

**Accepted manuscripts**: accepted manuscripts may be returned to the authors for approval of eventual alterations effected during the editing and normalization process, according to the style of the Journal.

**Submissão dos trabalhos.** Os trabalhos submetidos à apreciação devem ser acompanhados de carta do autor responsável autorizando a publicação. Uma vez aceitos não poderão ser reproduzidos total ou parcialmente, sem autorização do Editor. A reprodução dos trabalhos de outros periódicos deverá ser acompanhada da menção da fonte, dependente ainda da autorização do Editor. Caso haja utilização de **figuras** ou **tabelas** publicadas em outras fontes, deve-se anexar documento que ateste a permissão para seu uso.

**Apresentação do manuscrito.** Enviar os manuscritos ao Núcleo de Editoração da Revista de Ciências Médicas em quatro cópias, preparados em espaço duplo, com fonte tamanho 12 e limite máximo de 25 páginas para Artigos **Originais** ou de **Revisão**, 10 páginas para **Atualização** e **Relatos de Casos**, 5 páginas para **Notas Prévias** e **Opinião**. Para esclarecimento de eventuais dúvidas quanto a forma, sugere-se consulta a este fascículo. Aceitam-se contribuições em português, espanhol ou inglês.

**Página de título.** A primeira lauda do original deverá conter: **a)** título do artigo (em português e em inglês); **b)** nome completo de todos os autores; **c)** indicação da Instituição em que cada autor está afiliado, acompanhada do respectivo endereço; **d)** nome do Departamento e da Instituição no qual foi realizado; **e)** indicação do autor responsável para troca de correspondência; **f)** se subvencionado, indicar nome da agência de fomento que concedeu o auxílio e respectivo número do processo; **g)** se extraído de dissertação ou tese, indicar título, ano e instituição onde foi apresentada; **h)** se apresentado em reunião científica, indicar nome do evento, local e data de realização.

**Resumo.** Todos os artigos submetidos em português ou espanhol deverão ter resumo no idioma original e em inglês, com um mínimo de 150 e no máximo de 250 palavras. Os artigos submetidos em inglês deverão vir acompanhados de resumo em português, além do *abstract* em inglês. Para os artigos originais os resumos devem ser estruturados destacando objetivos, métodos básicos adotados informando local, população e amostragem da pesquisa, resultados e conclusões mais relevantes, considerando os objetivos do trabalho, e indicar formas de continuidade do estudo. Para as demais categorias, o formato dos resumos deve ser o narrativo, mas com as mesmas informações.

**Termos de indexação.** Deverão acompanhar o resumo, um mínimo de três e o máximo de 5 palavras-chave descritoras do conteúdo do trabalho, utilizando os descritores em Ciência da Saúde - DeCS - da Bireme.

**Estrutura do texto.** Com exceção dos manuscritos apresentados como Nota Prévia, Opinião ou Resenha, os trabalhos deverão seguir a estrutura formal para trabalhos científicos: **Introdução:** deve conter revisão da literatura atualizada e pertinente ao tema, adequada à apresentação do problema e que destaque sua relevância. Não deve ser extensa, a não ser em manuscritos submetidos como Artigo de Revisão.

**Submission of manuscripts.** Manuscripts submitted to appreciation must be accompanied by a letter from the author authorizing the publication. Once accepted the manuscripts cannot be partially or totally reproduced without authorization of the Board of Editors. Reproduction of articles from other periodicals depends on the authorization of the Editor and must be accompanied by the citation of the source. Enclosed should be a document of permission to reproduce published figures or tables.

**Manuscript presentation.** Manuscripts should be sent to Revista de Ciências Médicas/Núcleo de Editoração in four copies typed in double space, font size 12, and with a maximum of 25 pages for **Original** or **Review Articles**, 10 pages for **Actualities** and **Case Reports**, 5 pages for **Previous Notes**, **Opinion** and **Book Reviews**. Consultation of this issue is suggested for further information about presentation. Manuscripts in Portuguese, Spanish or English are accepted.

**Title page.** The first page of the original paper should contain: **a)** the title of the article (in Portuguese and in English); **b)** the complete name of each author; **c)** the institutional affiliation of each author and the respective address; **d)** the name of the Department and the Institution where the work was carried out; **e)** the author to whom mail should be sent; **f)** if subsidized, the name of the supporting agency that granted the aid and the respective process number; **g)** if extracted from a dissertation or thesis, the title, year and institution where it was presented; **h)** if presented in a scientific meeting, the name, place and date of the event.

**Abstract.** All papers submitted in Portuguese or Spanish must be accompanied by an abstract with a minimum of 100 words and a maximum of 200 words in both the original language and in English. Articles submitted in English must be accompanied by an abstract in Portuguese besides the abstract in English. For the original articles the abstracts should be structured with emphasis on objectives, basic methods applied giving information about place, population and research sampling, results and more relevant conclusions, considering the objectives of the work, and follow-up studies should be indicated. For the other categories of articles, the format of the abstracts should be narrative, but they should contain the same informations.

**Indexing term.** The abstract must be accompanied by a minimum of three and a maximum of five key words which describe the contents of the paper, using the Bireme descriptors in Science of Health - DeCS.

**Structure of the text.** With the exception of manuscripts presented as Previous Notes, Opinion or Book Review, all papers must follow the formal structure for scientific research texts: **Introducion:** this should contain a review of up-to-date literature related to the theme and relevant to the presentation of the problem investigated; it should not be extensive, unless it is a manuscript submitted as a Review Article.

**Metodologia:** deve conter descrição clara e sucinta, acompanhada da correspondente citação bibliográfica, dos seguintes itens:

- procedimentos adotados;
- universo e amostra;
- instrumentos de medida e, se aplicável, método de validação,
- tratamento estatístico.

**Resultados:** sempre que possível, os resultados devem ser apresentados em tabelas ou figuras, elaboradas de forma a serem auto-explicativas, e com análise estatística. Evitar repetir dados no texto. Tabelas, quadros e figuras devem ser limitadas a 5 no conjunto e numerados consecutiva e independentemente, com algarismos arábicos de acordo com a ordem de menção dos dados, e devem vir em folhas individuais e separadas, com indicação de sua localização no texto (NBR 12256/1992). O autor responsabiliza-se pela qualidade de desenhos, ilustrações e gráficos, que devem permitir redução sem perda de definição, para os tamanhos de uma ou duas colunas (7,5 e 16,0cm, respectivamente). Sugere-se nanquim ou impressão de alta qualidade. Ilustrações coloridas não são publicadas a não ser que sejam custeadas pelos autores.

**Discussão:** deve explorar adequada e objetivamente os resultados, discutidos à luz de outras observações já registradas na literatura.

**Conclusão:** apresentar as conclusões relevantes, considerando os objetivos do trabalho, e indicar formas de continuidade do estudo. Se incluídas na seção *Discussão*, não devem ser repetidas.

**Agradecimentos:** podem ser registrados agradecimentos, em parágrafo não superior a três linhas, dirigidos a instituições ou indivíduos que prestaram efetiva colaboração para o trabalho.

**Referências:** devem ser numeradas consecutivamente na ordem em que foram mencionadas a primeira vez no texto, baseadas no estilo Vancouver. A ordem de citação no texto obedecerá esta numeração. Recomenda-se não ultrapassar o número de 30 referências. Nas referências com 2 até o limite de 6 autores, citam-se todos os autores; acima de 6 autores, citam-se os 6 primeiros autores seguido de *et al.* As abreviaturas dos títulos dos periódicos citados deverão estar de acordo com o *Index Medicus*.

**A exatidão das referências é de responsabilidade dos autores.**

**Citações bibliográficas no texto:** Deverão ser colocadas em ordem numérica, em algarismos arábicos, sobrescrito, após a citação, e devem constar da lista de referências.

## Livros

Adolfi M. A terapia familiar. Lisboa: Editorial Veja; 1982. (Clássicos Médicos, 20).

**Methodology:** this should contain clear and concise description of the following items accompanied by the respective bibliographic reference:

- *procedures adopted;*
- *universe and sample;*
- *instruments of measurement and tests of value and trustworthiness, if applicable;*
- *statistical analysis.*

**Results:** they should be presented, when possible, in self-explanatory tables or figures, accompanied by statistical analysis. Repetition of data should be avoided. Tables, plates and figures must be numbered consecutively and independently in Arabic numerals, in the same order in which they are cited in the text, and on individual and separated sheets of paper, with indication of the localization in the text (NBR 12256/1992). The author is responsible for the quality of drawings, illustrations and graphics, which should be sufficiently clear to permit reduction to the size of one or two columns (7,5 and 16,0 cm, respectively). China ink or high quality printing are suggested. Colored illustrations are not published unless the expenses are met by the authors.

**Discussion:** results should be explored properly and objectively, and should be discussed with the observation of previously published literature.

**Conclusions:** the relevant conclusions should be presented, in accordance with the objectives of the article, and follow-up studies should be indicated. Information included in "Discussion" should not be repeated here.

**Acknowledgements:** acknowledgements in a paragraph not superior to three lines and addressed to institutions or persons that made a significant contribution to the production of the article can be presented.

**References:** these must be consecutively numbered in the order in which they were cited for the first time in the text, based on Vancouver style. The order of citation in the text must follow these numbers. It is recommended not to exceed 30 references. In the references with 2 up to the limit of 6 authors, all the authors are cited; above 6 authors, list the first 6 authors followed by *et al.* Abbreviations of the titles of the periodicals cited must be in accordance with the *Index Medicus*.

**The exactitude of the references is of the responsibility of the authors.**

**Bibliographic citations in the text:** These must be presented in numerical order, in Arabic numerals, half line above and after the citation, and they must be in the list of references.

## Books

Adolfi M. A terapia familiar. Lisboa: Editorial Veja; 1982. (Clássicos Médicos, 20).

### Capítulo de Livros

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p.93-113.

### Dissertações e Teses

Silva LCB. Aspectos da fotoestimulação intermitente em pacientes com epilepsia: Teófilo Otoni [dissertação]. Campinas: Pontifícia Universidade Católica de Campinas; 2000.

### Artigos de periódicos

Attenhofer Jost CH, Connolly HM, O'Leary PW, Warnes CA, Tajik AJ, Seward JB. Left heart lesions in patients with Ebstein anomaly. *Mayo Clin Proc*. 2005; 80(3):361-8.

### Trabalhos de Congressos, Simpósios, Encontros, Seminários e outros

Harnden P, Joffe JK, Jones WG, editors. *Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK*. New York: Springer; 2002.

### Material eletrônico

#### Periódicos eletrônicos, artigos

Sabbatini RME. A história da terapia por choque em psiquiatria. *Cérebro & Mente* [periódico online] dez. 1997/fev. 1998 [Acesso em 12 ago. 2000]; (4). Disponível em: <http://www.epub.org.br/cm/n04/historia/shock.htm>

#### Monografia em um meio eletrônico

São Paulo (Estado). Secretaria do Meio Ambiente. Entendendo o meio ambiente [monografia online]. São Paulo; 1999. [Acesso em: 8 mar. 1999]; v.1. Disponível em: <http://www.bdt.org.br/sma/entendendo/atual.htm>

Para outros exemplos recomendamos consultar as normas do *Committee of Medical Journals Editors* (Grupo Vancouver) (<http://www.icmje.org>).

**Anexos e/ou Apêndices:** Incluir apenas quando imprescindíveis à compreensão do texto. Caberá à Comissão Editorial julgar a necessidade de sua publicação.

**Abreviaturas e Siglas:** Deverão ser utilizadas de forma padronizada, restringindo-se apenas àquelas usadas convencionalmente ou sancionadas pelo uso, acompanhadas do significado por extenso quando da primeira citação no texto. Não devem ser usadas no título e no resumo.

### Chapters in a book

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p.93-113.

### Dissertations and thesis

Silva LCB. Aspectos da fotoestimulação intermitente em pacientes com epilepsia: Teófilo Otoni [dissertação]. Campinas: Pontifícia Universidade Católica de Campinas; 2000.

### Articles of periodicals

Attenhofer Jost CH, Connolly HM, O'Leary PW, Warnes CA, Tajik AJ, Seward JB. Left heart lesions in patients with Ebstein anomaly. *Mayo Clin Proc*. 2005; 80(3):361-8.

### Papers presented in congress, symposiums, meetings, seminars and others

Harnden P, Joffe JK, Jones WG, editors. *Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK*. New York: Springer; 2002.

### Electronic documents

#### Electronic periodicals, articles

Sabbatini RME. A história da terapia por choque em psiquiatria. *Cérebro & Mente* [periódico online] dez. 1997/fev. 1998 [Acesso em: 12 ago. 2000]; (4). Disponível em: <http://www.epub.org.br/cm/n04/historia/shock.htm>

#### Monograph

São Paulo (Estado). Secretaria do Meio Ambiente. Entendendo o meio ambiente [monografia online]. São Paulo; 1999. [Acesso em: 8 mar. 1999]; v.1. Disponível em: <http://www.bdt.org.br/sma/entendendo/atual.htm>

*Consultation of the rules of the Committee of Medical Journals Editors (Grupo Vancouver) is recommended for other examples* (<http://www.icmje.org>).

**Enclosures and/or Appendices:** They should only be included when indispensable to the comprehension of the text. The Editorial Committee will judge the necessity of their publication.

**Abbreviations and Symbols:** They should follow a standard, being restricted to those conventionally used or sanctioned by use, accompanied by the meaning in full when they are cited for the first time in the text. They should not be used in the title or in the abstract.



**LISTA DE CHECAGEM (Enviar preenchida com o original)**

- Declaração de responsabilidade e transferência de Direitos Autorais assinada por cada autor
- Enviar ao editor quatro vias do manuscrito
- Incluir título do manuscrito, em português e inglês
- Verificar se o texto, incluindo resumos, tabelas e referências está reproduzido com letras *Times New Roman*, corpo 12 e espaço duplo, e margens de 3cm
- Incluir título abreviado (*short title*) com 40 caracteres, para fins de legenda, em todas as páginas impressas
- Incluir resumos estruturados para trabalhos e narrativos para manuscritos que não são de pesquisa, com até 150 palavras nos dois idiomas português e inglês, ou em espanhol nos casos em que se aplique, com termos de indexação
- Legenda das figuras e tabelas
- Página de rosto com as informações solicitadas
- Incluir nome de agências financiadoras e o número do processo
- Indicar se o artigo é baseado em tese/dissertação, colocando o título, o nome da instituição, ano de defesa e número de páginas
- Verificar se as referências estão normalizadas segundo estilo *Vancouver*, numeradas consecutivamente na ordem em que foram mencionadas a primeira vez no texto e se todas estão citadas no texto
- Incluir permissão de editores para reprodução de figuras ou tabelas publicadas
- Parecer do Comitê de Ética da Instituição para pesquisa com seres humanos

**DECLARAÇÃO DE RESPONSABILIDADE E TRANSFERÊNCIA DE DIREITOS AUTORAIS**

Cada autor deve ler e assinar os documentos (1) Declaração de Responsabilidade e (2) Transferência de Direitos Autorais.

**Primeiro autor:** **Título do manuscrito:**

Autor responsável pelas negociações:

**1. Declaração de responsabilidade:** Todas as pessoas relacionadas como autores devem assinar declarações de responsabilidade nos termos abaixo:

**MANUSCRIPT CHECKLIST (Send it filled out with the original paper)**

- Declaration of responsibility and copyright transfer signed by each author
- Send the original manuscript and four copies to the editor
- Include the title of the manuscript in Portuguese and English
- Check that the text, including, abstract, tables and references is presented in *Times New Roman* type, font size 12, and is double-spaced with margins of 3cm
- Include the short title with 40 characters, as the running title
- Include structured abstracts for papers and narrative for manuscripts other than research papers, with a maximum of 150 words in both Portuguese and English, or in Spanish when applicable, with index terms
- Legend of figures and tables
- Title page with the information requested
- Include the name of the financing agencies and the number of the process
- Acknowledge, when appropriate, that the article is based on a thesis/dissertation, giving the title, name of the institution, pages and the year of the defense
- Check that the references are standardized according with *Vancouver* style, these must be consecutively numbered in the order in which they were cited for the time in the text, and that all are mentioned in the text
- Include permission from the editors for the reproduction of published figure or tables
- Judgment of the Committee of Ethics from Institution for Researchs with human beings.

**DECLARATION OF RESPONSIBILITY AND COPYRIGHT TRANSFER**

Each author should read and sign documents (1) Declaration of Responsibility and (2) Copyright Transfer.

**First author:** **Title of manuscript:**

Author responsible for the negotiation:

**1. Declaration of responsibility:** All these listed as authors should sign a Declaration of Responsibility as set out below:

**1. Declaração de responsabilidade:** Todas as pessoas relacionadas como autores devem assinar declarações de responsabilidade nos termos abaixo:

- certifico que participei da concepção do trabalho para tornar pública minha responsabilidade pelo seu conteúdo, que não omiti quaisquer ligações ou acordos de financiamento entre os autores e companhias que possam ter interesse na publicação deste artigo;

- certifico que o manuscrito é original e que o trabalho, em parte ou na íntegra, ou qualquer outro trabalho com conteúdo substancialmente similar, de minha autoria, não foi enviado a outra Revista e não o será enquanto sua publicação estiver sendo considerada pela Revista de Ciências Médicas, quer seja no formato impresso ou no eletrônico, exceto o descrito em anexo.

**2. Transferência de Direitos Autorais:** “Declaro que em caso de aceitação do artigo a Revista de Ciências Médicas passa a ter os direitos autorais a ele referentes, que se tornarão propriedade exclusiva da Revista, vedado qualquer reprodução, total ou parcial, em qualquer outra parte ou meio de divulgação, impressa ou eletrônica, sem que a prévia e necessária autorização seja solicitada e, se obtida, farei constar o competente agradecimento à Revista”.

**Assinatura do(s) autor(es)    Data**

**1. Declaration of responsibility:** All these listed as authors should sign a Declaration of Responsibility as set out below:

- “I certify that I have participated sufficiently in the work to take public responsibility for the content, and that I have not omitted any connection or financing treaty between the authors and companies that might have interest in the publication of this article.

- I certify that the manuscript represents original work and that neither this manuscript nor one with substantially similar content under my authorship has been published or sent to another periodical and will not be sent while it is being considered for publication in Revista de Ciências Médicas, whether it is in printed or electronic format, except as described in attached information.

- I certify that (1) I have contributed substantially to the conception and planning or analysis and interpretation of the data; (2) I have contributed significantly to the preparation of the draft or to the critical revision of the content; and (3) I participated in the approval of the final version of the manuscript.

**2. Copyright Transfer:** “I declare that should the article be accepted by the Revista de Ciências Médicas, I agree that the copyright relating to it shall become the exclusive property of the Faculdade de Ciências Médicas da PUC-Campinas, that each any and every reproduction is prohibited whether total or partial, anywhere else or by any other means whether printed or electronic, without the prior and necessary authorization being requested and that if obtained, I shall take due acknowledgement of this authorization on the part of the Faculdade de Ciências Médicas”.

**Signature of the author(s)    Date**

**Revista de Ciências Médicas**

**Journal of Medical Sciences**

Capa impressa em papel supremo 250g/m<sup>2</sup> e miolo no papel couchê fosco 90g/m<sup>2</sup>

**Capa/Cover**

Katia Harumi Terasaka

**Editoração/Composition**

Beccari Propaganda e Marketing

*E-mail:* editora@beccari.com.br

**Impressão/Printing**

Gráfica Editora Modelo Ltda

**Tiragem/Edition**

1500

**Distribuição/Distribution**

Sistema de Bibliotecas e Informação da PUC-Campinas.  
Serviço de Publicação, Divulgação e Intercâmbio

## ARTIGOS ORIGINAIS

- Aspectos antropométricos, bioquímicos e sintomatológicos em mulheres com tuberculose pulmonar
- Impacto da cirurgia bariátrica “tipo capella modificado” sobre a perda ponderal em pacientes com obesidade mórbida
- Correlação entre qualidade de vida de mulheres obesas e a prática do *deep water running* pela análise canônica
- Prevalência das lesões neoplásicas do colo de útero: resultados de rastreamento citológico realizado em Campinas, São Paulo, Brasil
- Situação dos afogamentos em duas regiões do interior do estado de São Paulo

## ARTIGO DE REVISÃO

- Toxicidade renal de inibidores seletivos da ciclooxigenase-2: celecoxib e rofecoxib

## ATUALIZAÇÃO

- Tuberculose nosocomial e risco ocupacional: o conhecimento produzido no Brasil
- Fisioterapia respiratória em pacientes sob ventilação mecânica

## RELATOS DE CASO

- Quebra de normas de segurança na formulação de medicamentos e mortes por intoxicação pela colchicina em adultos
- Avaliação da função tireoideana de paciente em uso de carbamazepina

## ORIGINAL ARTICLES

- Anthropometric and biochemical aspects, signals and symptoms in female patients with pulmonary tuberculosis*
- Impact of bariatric surgery “modified capella type” on ponderal loss in patients with morbid obesity*
- Correlation between quality of life and deep water running in obese women through canonic analysis*
- Prevalence of cervical neoplasia lesions: results of a cytological screening performed in the region of Campinas, state of São Paulo, Brazil*
- Drowning situation in two non-coastal regions of São Paulo state, Brazil*

## REVIEW ARTICLE

- Renal toxicity of the selective cyclooxygenase-2 inhibitors: celecoxib and rofecoxib*

## CURRENT COMMENTS

- Nosocomial tuberculosis and occupational risk: the knowledge produced in Brazil*
- Respiratory physiotherapy for patients under mechanical ventilation*

## CASE REPORTS

- Non-compliance to safety rules regarding medication prescription, leads to two adults' death due to colchicine intoxication*
- Thyroid evaluation in patient using carbamazepine*