

CADERNOS BRASILEIROS DE MEDICINA

JAN A DEZ - 2007 - VOL. XX - N^{OS} 1, 2, 3 e 4

EDITORIAL 06

A INTERNACIONALIZAÇÃO DAS UNIVERSIDADES Mario Barreto Corrêa Lima

O ENSINO DE SAÚDE COLETIVA NA ESCOLA DE MEDICINA E CIRURGIA: HISTORIA RECENTE E PERSPECTIVAS 08

Julia Barban Morelli, Terezinha de Souza Agra Belmonte, Carla Pontes de Albuquerque

SÍNDROME DE SWEET - RELATO DE CASO 19

João Luiz Pereira Vaz, Marina Mendes Rosa, Cristianne Rodrigues Lima, Camilla Rodrigues Lima, Felipe Renaux W Caratta Macedo, Mario Barreto Corrêa Lima

MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS NOS PACIENTES INFECTADOS PELO HIV NO HUGG/UNIRIO APÓS A INTRODUÇÃO DA TERAPIA COM ANTI-RETROVIRAIS ALTAMENTE POTENTES (HAART) 23

Soniza Vieira Alves Leon, Michelle Zimmerman, Rogério Neves Motta

O ENSINO TUTORADO EM MEDICINA 31

Eberhart Portocarrero-Gross, Mario Barreto Corrêa Lima, Rogério de Lima Pfalgratz, Lucas Pereira Jorge de Medeiros, Max Kopti Fakoury

INTERFERON PEGUILADO E DEPRESSÃO NA HEPATITE C 35

Lucas Pereira Jorge de Medeiros, Mário Barreto Corrêa Lima, Carlos Eduardo Brandão Mello, Lucía Marques Alves Vianna

DOENÇA DE HUNTINGTON DE INÍCIO PRECOCE: RELATO DE CASO 47

Fabiola Rachid Malfetano, Soniza Vieira Alves Leon

GINKGO BILOBA E DISTÚRBIOS DE MEMÓRIA: REVISÃO SISTEMÁTICA 55

Aureo do Carmo Filho, Max Kopti Fakoury, Wallace Carneiro Machado Junior, Fernando Raphael de Almeida Ferry

USO DO ETANERCEPT NA PSORÍASE E NA ARTRITE PSORIÁSICA - REVISÃO DA LITERATURA 64

João Luiz Pereira Vaz, Junia Bernardes de Oliveira, Érika Vianna Glindmeier Didier, Albertina V. Capelo, Maria Cecília da Fonseca Salgado, Mario Barreto Corrêa Lima



CADERNOS BRASILEIROS DE MEDICINA
JAN A DEZ – 2007 – VOL. XX – N^{OS} 1, 2, 3 e 4

EDITOR

Mário Barreto Corrêa Lima

EDITOR ADJUNTO

Lucas Pereira Jorge de Medeiros

CONSELHO EDITORIAL

Antônio Carlos Ribeiro Garrido Iglesias (Cirurgia Geral)

Azor José de Lima (Pediatria)

Carlos Eduardo Brandão Mello (Gastroenterologia)

Carlos Alberto Basílio de Oliveira (Anatomia Patológica)

Marília de Abreu Silva (Infectologia)

Paulo Couto (Ortopedia)

Pietro Novellino (Cirurgia Geral)

Nelson Salém (Fisiatria)

Mair Simão Nigri (Cardiologia)

Maria Lúcia Elias Pires (Endocrinologia)

Terezinha de Jesus Agra Belmonte (Endocrinologia Infantil)

Carlos Modesto Solano (Cirurgia Gastroenterológica)

Maria Cecília da Fonseca Salgado (Reumatologia)

ASSISTÊNCIA ADMINISTRATIVA

Pedro Antonio André da Costa

Vagner Miranda Vieira da Cunha

PROJETO GRÁFICO E DIAGRAMAÇÃO

Eduardo Vilarin

Mauricio Ribeiro Borges

Marcônio Serra Rodrigues

Luiz Eduardo da Cruz Veiga

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

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

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

As publicações dos **Cadernos Brasileiros de Medicina** versarão estruturadas a partir dos seguintes modelos:

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

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

método, resultados, discussão e conclusões.

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

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

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

Relatos de casos: estudo descritivo de casos peculiares, em série ou isolados, que mereçam, pela representatividade científica e/ou riqueza de comentário, o interesse da comunidade profissional.

Cartas: Opiniões e comentários sobre publicação da revista ou sobre temas de notório interesse da comunidade científica.

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

Formatação do escrito:

- envio de arquivo *word*, digitado em espaço duplo, com margens de 2,5 cm e com formato e tamanho de letra *Arial*, tipo 12.
- todas as páginas devem ser numeradas
- a primeira página deve conter: o título do trabalho – estreito e explicativo / nome completo dos autores com afiliação institucional / nome do departamento e instituição a qual o trabalho deve ser vinculado / nome, endereço, fax, endereço eletrônico (*e-mail*) do autor responsável e a quem deve ser encaminhada correspondência caso necessário.
- a segunda página deve constar de: resumo em português – onde se sugere a estrutura formalizada em apresentação de artigos originais –, e as palavras-chave – três

descritores que indiquem a natureza do tema em questão (sugestão em Descritores em Ciências da Saúde – DECS: <http://decs.bvs.br>)

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

- a quarta página iniciará o corpo do texto:

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

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

* Os nomes dos medicamentos devem respeitar a nomenclatura farmacológica.

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

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

* Tabelas, figuras e gráficos devem ser enviados em formato que permita a reprodução, e se necessário, devem ser mandadas individualmente. Observamos que deve ser sugerido com clareza pelos autores o local exato em que a inserção do anexado está indicada no texto. * Referências bibliográficas devem ser numeradas consecutivamente em algarismos arábicos. Estas referências vão dizer sobre citações de autores – sobrescritas e numeradas sequencialmente (ex: “são as hepatites”¹) - que serão colocadas durante o

corpo do texto, não cabendo, durante o texto, qualquer informação além sobre a referência. A apresentação das referências deve ser baseada no formato do grupo de Vancouver (<http://www.icmje.or>) e os títulos dos periódicos deverão ser formatados de acordo com a *National Library of Medicine* da *List of Journal Indexed Medicus*. (<http://nlmpubs.nlm.nih.gov/online/journals/ljiweb.pdf>) ou escritos por inteiro sem abreviação.

Exemplos do estilo de referências bibliográficas:

Artigos:

1. Vianna RR. A prevalência da demência de Alzheimer numa população de um bairro de idosos. *Arq Bras Psiquiatr.* 1997;18(3):111-5.
2. Teixeira A, Jonas J, Lira M, Oliveira G. A encefalopatia hepática e o vírus da hepatite c. *Arch Eng Hepat.* 2003;25(6):45-7.
3. Cardoso V, Jorge T, Motta F, Pereira C. Endocardite infecciosa e cirurgia de troca valvar. *Jour Int Cardiol.* 2001;77980:34.

Livros:

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

Capítulo livro:

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

- Agradecimentos são permitidos ao final do artigo.

Os trabalhos devem ser enviados por correio eletrônico ou por correio tradicional (via

impressa com cópia em disquete ou CD-ROM).

Prof. Mário Barreto Corrêa Lima - editor chefe
Rua Figueiredo Magalhães, 286/309 –
Copacabana. Rio de Janeiro – RJ
CEP: 22031-010
e-mail: cbmpublicar@hotmail.com

endereço eletrônico:

<http://www.unirio.br/ccbs/revista>
CBM. Cadernos Brasileiros de Medicina (online)
ISSN: 1677-7840
ISS: 0103-4839

Editorial

Mario Barreto Corrêa Lima

A INTERNACIONALIZAÇÃO DAS UNIVERSIDADES

INTERNATIONALIZATION OF UNIVERSITIES

Nos últimos anos a questão da internacionalização das universidades tem se tornado cada vez mais presente. Não só na mídia, que é a grande caixa de ressonância dos tempos modernos, quanto entre as autoridades educacionais, os governos, as próprias universidades, o alunado e o público informado, em geral.

A globalização, a explosão das comunicações, a internet, os meios rápidos de transporte, tudo tem contribuído para uma diminuição das distâncias físicas e de todas as ordens entre as pessoas. É muito grande a velocidade da circulação das idéias, dos conceitos, embora haja grandes obstáculos a uma maior integração interpessoal.

O caráter internacional dos estudos universitários, presente desde o estabelecimento das primeiras universidades, como tal, na Europa, embora tenha sempre de alguma forma persistido, particularmente no que tange aos estudos de pós-graduação, perdeu momento gradativa e acentuadamente,

Nos tempos “pós-modernos”, contudo, a tendência voltou, com toda a força. E encontra explicação quanto a necessidade de as pessoas se apresentarem preparadas num universo em rápida mudança, onde o conhecimento das línguas, das práticas do mundo do trabalho, das injunções da cultura de massa, agem todos no sentido de uma certa uniformização.

O Protocolo de Bolonha, firmado ao final da década de 90 pelos países da União Européia deu notável impulso ao processo, na tentativa de recuperar espaço da primazia

americana, estabelecendo diretrizes e prazos para alcançar o máximo de coerência entre os sistemas educacionais dos vários países da comunidade, que passam a ser uma espécie de sistema único, tanto na graduação, quanto na pós-graduação.

Em muitas regiões, sobretudo as entidades privadas tomaram a dianteira do processo, propondo parcerias com universidades dos países periféricos, com o velho e sempre presente viés da dominação econômica. Inclusive com a participação e mesmo o patrocínio dos respectivos governos promovem verdadeiras caravanas para atrair estudantes do mundo inteiro, particularmente aqueles cuja condição econômica lhes permite pagar as famosas “tuition fees”.

Trabalham no sentido de promover o que Boaventura Santos chama de “transnacionalização” do ensino, ou da transformação neoliberal deste, no dizer de Cristian Laval, em seu estudo seminal: “L'école n'est pas une entreprise: le néo-libéralisme à l'assaut de l'enseignement public”.

Houve mesmo a tentativa de transformar a educação superior numa commodity, a ser regida em termos internacionais pelas regras da Organização Mundial do Comércio, procurando impedir o financiamento das universidades públicas pelos governos nacionais, sob pena de sanções, que no entanto a OMC não consegue impor aos países ricos, que por anos vêm subsidiando suas atividades econômicas internas, bem notoriamente as agrícolas e as industriais.

No Brasil a tendência da internacionalização tem se intensificado, particularmente nas universidades maiores, públicas em geral, já com maior tradição na área, até de maneira vegetativa. Além do intercâmbio de pessoal docente tem ocorrido, atualmente, o de alunos, dentro da assim chamada mobilidade acadêmica.

Na nossa própria UNIRIO tal tem acontecido, até pela ação espontânea dos alunos. Sendo de salientar-se, também, os desenvolvimentos presentes dentro do quadro do chamado Grupo Tordesilhas, que reúne 39

universidades de três países, a saber, Brasil, Espanha e Portugal.

Saliente-se, também, a ação da **Andifes**, que engloba em seu bojo as instituições federais de ensino superior, que vem patrocinando no corrente ano curso específico, realizado em Brasília, na sua própria sede, destinado a treinar pessoal, tanto docente quanto técnico-administrativo, de suas respectivas assessorias internacionais, com vistas à incrementar a internacionalização das universidades públicas brasileiras, programado para cinco módulos, os dois últimos dos quais terão lugar em 2008.

Destaque-se o incremento dos programas internacionais no âmbito da saúde e particularmente da medicina, que de resto sempre foram dos mais fortes.

A tendência à internacionalização encontra ainda respaldo nos vários blocos atualmente em ascensão, que parecem apontar para um futuro de multipolaridade.

Por fim, basta evocar um único número, para avaliar esta propensão moderna: calcula-se que existam no presente momento cerca de um milhão, tão somente de chineses estudando no estrangeiro.

O ENSINO DE SAÚDE COLETIVA NA ESCOLA DE MEDICINA E CIRURGIA: HISTÓRIA RECENTE E PERSPECTIVAS

THE TEACHING OF COLECTIVE HEALTH IN THE SCHOOL OF MEDICINE AND SURGERY. RECENT STORY AND PERSPECTIVES

Julia Barban Morelli¹, Terezinha de Souza Agra Belmonte², Carla Pontes de Albuquerque³

RESUMO

O presente estudo partiu do referencial das Diretrizes curriculares nacionais para a graduação em medicina e buscou tecer considerações acerca do ensino do campo da saúde coletiva em uma tradicional Escola Federal do Rio de Janeiro. Sabe-se que os conhecimentos e práticas deste campo do saber têm profunda participação em uma formação médica norteada pelas necessidades sociais em saúde. Através de entrevistas com discentes, docentes e gestores universitários, envolvidos com este campo e/ou com processos de transformação curricular, além da revisão da documentação oficial da instituição sobre o seu currículo, buscou-se desvelar a trajetória do ensino de saúde coletiva e apontar suas perspectivas. A análise do material através da metodologia de pesquisa qualitativa permitiu a emergência das expectativas e limitações acerca do desenvolvimento do ensino do campo do saber frente a um processo de transformação curricular em andamento.

Palavras-chave: Saúde Coletiva, Educação Médica, Currículo.

ABSTRACT

The present paper uses as reference the National Curricula Guidelines for the graduation in Medicine in order to examine the participation of Collective Health field in the curriculum of a traditional federal School in Rio de Janeiro. It is well known that the theories and practical activities of this field of knowledge have profound contribution in a medical education designed to fulfill the social health demands. Through interviews with students, professors and members of the University board evolved with this field and/or with process of curricula reform, and also through the revision of the official documentation of the School about its curriculum, we intended to clarify the path of the Collective Health field and its perspectives for the future education taught in the mentioned School. The analysis of the gathered material by the qualitative method allowed the emergence of the expectations and limitations concerning the Collective Health field, particularly taking in account the ongoing curriculum reform.

Key words: Public Health, Medical Education, Curriculum.

¹Aluna de graduação do curso de Medicina da UNIRIO.

²Professora Adjunta da Clínica Médica A da Escola de Medicina e Cirurgia da UNIRIO.

³Professora da disciplina Sociologia Médica da Universidade Estácio de Sá.

INTRODUÇÃO

As Diretrizes Curriculares Nacionais foram aprovadas pelo Conselho Nacional de Educação em 2001, com o objetivo de alcançar um ensino de graduação de qualidade e capaz de definir um diferencial na formação acadêmica e profissional, de acordo com as necessidades de desenvolvimento do país. As Diretrizes prevêem a formação generalista, humanista, crítica e reflexiva para o médico egresso, e enfatiza as necessidades sociais como pólo norteador dos currículos. Para tanto, o conceito abrangente de saúde, a saúde como direito de cidadania e dever do Estado e os princípios do SUS (Universalidade, Equidade e Integralidade) compuseram marcos fundamentais à formulação das Diretrizes Curriculares para Medicina.

A Escola de Medicina e Cirurgia (EMC), instituição centenária pertencente à Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), realizou reforma curricular em 1999, ou seja, às vésperas da aprovação das Diretrizes, porém já no contexto de seu desenvolvimento. O documento que apresenta a reforma traz inúmeras antecipações às Diretrizes Curriculares, como a opção pela formação do médico geral, a interação comunidade-sociedade-universidade e estímulo às disciplinas globais, incluindo, entre elas, a Medicina Preventiva e Social. Entretanto, a reforma não implementou estágio em Saúde Coletiva no internato, o que contradiz as Diretrizes Curriculares posteriormente aprovadas.

O currículo que vem sendo adotado na EMC, desde a reforma de 1999, traz três disciplinas consideradas formalmente do campo da saúde coletiva: Ambiente e Saúde, Epidemiologia e Medicina do Trabalho. A carga horária destas disciplinas se divide em 30 horas práticas e 30 horas teóricas, cada. Na realidade, porém, nenhuma apresenta atividades práticas, constituindo-se todas em aulas teóricas expositivas e seminários.

Segundo os pesquisadores baianos Jairnilson Paim e Naomar de Almeida em artigo de 1998, a *saúde coletiva pode ser considerada como um campo de conhecimento de natureza interdisciplinar cujas disciplinas básicas são a epidemiologia, o planejamento/administração de saúde e as ciências sociais em saúde. Este contempla o desenvolvimento de atividades de investigação sobre o estado sanitário da população, a natureza das políticas de saúde, a relação entre processos de trabalho e doenças e agravos, bem como as intervenções de grupos e classes sociais sobre a questão sanitária. (...) Enquanto âmbito de práticas, a saúde coletiva envolve determinadas práticas que tomam como objeto as necessidades sociais de saúde, como instrumentos de trabalho distintos saberes, disciplinas, tecnologias materiais e não-materiais, e como atividades intervenções centradas nos grupos sociais e no ambiente, independentemente do tipo de profissional e do modelo de institucionalização*¹.

Diante desta conceituação, são diversas as possibilidades de contribuição do campo da saúde coletiva para aproximação do ensino médico dos conteúdos preconizados pelas Diretrizes Curriculares. As questões que se pretende responder com este estudo são a compreensão das especificidades da EMC, suas possibilidades e limitações, quanto ao desenvolvimento do ensino de saúde coletiva na graduação, e a conseqüente aproximação, ou não, de seu currículo dos apontamentos contidos nas Diretrizes Curriculares Nacionais. Através da abordagem detalhada de uma realidade específica busca-se compartilhar idéias e caminhos para o progresso da Educação Médica no Brasil.

METODOLOGIA

Para atingir os objetivos deste trabalho, foi escolhida a Metodologia Qualitativa, oriunda das Ciências Sociais, e que vêm sendo aplicada,

comumente, à Educação e à Saúde nas últimas décadas². Este trabalho não pretendia formular, portanto, interpretações estatisticamente representativas. Mas, sim, situando o objeto de estudo em um contexto histórico e social, sem a pretensão de eximir o observador das contradições que permeiam este contexto, desvelar a produção dos sentidos imbricados no processo de transformação da Educação Médica na EMC.

Os materiais utilizados para a análise desta produção de sentidos, no espaço micro-institucional da EMC, foram documentos oficiais cedidos pela Direção da Escola, tais como ementas de disciplinas e o Regimento da EMC, dentre outros, e entrevistas com sujeitos envolvidos nas discussões de educação médica e/ou Saúde Coletiva. Foram entrevistados 8 indivíduos, de ambos os sexos, sendo 3 gestores universitários (G1 a G3), 3 docentes (D1 a D3) e 2 estudantes (E1 e E2).

A análise dos materiais foi baseada em categorias previamente delimitadas, e também a partir de outras que emergiram da reflexão sobre os materiais compilados. Esta análise foi circunscrita no processo análise-reflexão-síntese, no qual buscamos evitar preconceitos e juízos pessoais, sem fugir, entretanto, da triangulação com o olhar específico da autora.

As categorias escolhidas para a análise foram: integração curricular, integração ensino-serviço, conceituação de saúde coletiva e gestão da mudança.

RESULTADOS

1. Integração Ensino-Serviço

A meta das faculdades deveria ser formar médicos com alta capacidade de resolver problemas de saúde; formar médicos com capacidade de se integrarem em equipes multiprofissionais, com capacidade para reconhecer a determinação, ao mesmo tempo social, subjetiva e biológica dos processos de

saúde e doença e, uma vez realizado este reconhecimento, serem capazes de criar linhas de cuidado que combinassem recursos destas três esferas conforme o caso e as possibilidades existentes; e, mormente, formar médicos capacitados a construir vínculos e a assumir responsabilidades frente à cura, reabilitação e, principalmente, o cuidado dos seus pacientes, superando a tradição contemporânea de concentrar quase toda a responsabilidade apenas na realização, segundo certos preceitos, de determinados procedimentos técnicos. Inevitavelmente, portanto, haveria que se proceder um deslocamento do eixo de formação dos profissionais de saúde. Em suma, a maior parte do ensino de graduação não pode continuar encerrada nos especializados hospitais universitários³.

Os entrevistados, destacando-se, entre eles, os estudantes, foram enfáticos na concordância com os conceitos supracitados, denotando a ansiedade com a distância do currículo atual desta prática tão mais ampla.

“Eu acho que o currículo deve ser alterado, possibilitando que as práticas fossem feitas dentro de postos de saúde e não dentro do hospital universitário. Você não pode querer ensinar o básico de medicina com alta tecnologia, você tem que ensinar semiologia, clínica médica, os principais sinais e patologias, em pacientes da população e não em pacientes já selecionados, já diagnosticados. Tem que ensinar a fazer diagnósticos simples, como hipertensão, diabetes, um enfisema, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Os acadêmicos que estão terminando a faculdade não sabem diagnosticar isso. (...) Aí eles precisam fazer especialização para atender o básico”. (E1)

“Acho que existe uma distância entre as disciplinas ministradas no ciclo profissionalizante [e os conteúdos de prevenção

e promoção à saúde] porque elas são dadas dentro de um hospital, então isso está muito longe da comunidade. Você não vê a comunidade. (...) Acho que a gente comete distorções porque a gente privilegia as especialidades, mas não privilegia uma medicina mais geral que é o que o você vai precisar quando sair daqui".(P2)

"Acho que aqui se focaliza mais o tratamento momentâneo, sem prevenção e nem sem o 'lá fora'. A gente fala do tratamento da pessoa enquanto ela está aqui no hospital universitário". (E2)

Em medicina, cursos que combinem teoria e prática voltada para o campo da saúde coletiva podem ser desenvolvidos desde o primeiro ano. O ensino de metodologia sobre educação em saúde, visita domiciliar, epidemiologia aplicada a serviços, política e gestão em saúde, projetos comunitários e intersetoriais, tudo isto pode fazer parte do ensino em novos cenários. Esses novos cenários foram constantemente associados ao âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS):

"O curso de medicina está muito afastado da relação com o SUS e isso está muito claro nas diretrizes curriculares nacionais, está muito evidente". (G1)

"A EMC deveria fazer parte de toda a cadeia de planejamento, execução e avaliação do SUS. Está prevista essa participação, não só nos conselhos de saúde, como também na própria administração conjunta". (P1)

"A EMC deveria ir pessoalmente da coordenação da CAP [Coordenação de Área Programática do Município] até as unidades desta região, explicar, motivar docentes, discentes e técnicos administrativos de ambos cenários". (G3)

2. Saúde Coletiva

Com o entendimento de que os conhecimentos de saúde coletiva poderiam ser distintos entre os entrevistados, buscou-se pesquisar a conceituação que cada um faz do termo, para, a partir daí, compreender as esperanças e expectativas sobre esse campo do saber em relação à educação médica.

"Saúde coletiva é o reconhecimento do contexto social em que se dá a saúde individual. Eu acho que não existe uma saúde individual. Na verdade, se você parar pra pensar que saúde é o bem-estar biológico, psicológico e social, ninguém pode ser saudável sozinho. (...) Não existe pobre com saúde, porque ser pobre já é uma doença, social, mas é uma doença. O sujeito não ter riqueza suficiente para se sustentar, ele já está doente. Saúde coletiva seria a discussão por exemplo dos modelos assistenciais, a discussão da promoção da saúde, no sentido social". (P1)

"Saúde coletiva é o profissional de saúde tentar oferecer à população uma melhor qualidade de vida. Uma melhor qualidade de vida dando chance a essa população de ter um ambiente saudável. Eu acredito que saúde coletiva seria o médico, observando um grupo de pessoas através de estatística e através de sua experiência própria, observar os problemas e tentar, junto com aquela comunidade, resolver os problemas. Seja usando o conhecimento de prevenção, tratamento de doenças crônicas, recuperação dos pacientes que já tem alguma patologia, enfim, cercando esses pacientes, essas pessoas de cuidado. Não só com a questão biológica, mas um respaldo social, psicológico, afetivo". (E1)

2.1 O ensino de saúde coletiva hoje

Com o intuito de construir um panorama do ensino de saúde coletiva, hoje, na graduação da EMC, as entrevistas contiveram perguntas acerca do contato dos diversos atores

com esse aspecto do currículo. As opiniões foram coincidentes, ao afirmar que o programa relacionado à saúde coletiva restringe-se a um “aperitivo”, que não é seguido da refeição completa.

“Tivemos duas disciplinas que pincelavam alguma coisa. Lá tive o primeiro contato com noções de SUS, epidemiologia, mas foi muito corrido. Na verdade esse conteúdo foi se perdendo no meio do caminho e eu passei a ter que procurar um novo conteúdo. Serviu para saber que existia, mas não para eu saber. Isso existe, mas eu não sei, apenas sei que existe. Então foi ótimo porque achei que foi útil. Mas não é o que a gente precisa, a gente precisa muito mais”. (E1)

“Você imaginar que alguém pode entender o SUS através de uma transmissão teórica que dura três meses no 3º período é muito complicado. Aquilo ali que se fala sobre o SUS é como um aperitivo. Mas aquilo deveria ser desenvolvido”. (P1)

“No curso, até o momento, foi a Epidemiologia. Foi quando a gente voltou o olhar, quando eu tive oportunidade de ver apresentação sobre epidemiologia, sobre o nível social das pessoas, prevalência, saneamento, desnutrição. Sem prática nenhuma, só teoria. Eu já achava interessante, então eu procurei ler mais na época. Não é estimulante para quem não chega com o interesse. As pessoas deixam a matéria de lado, acham que não tem importância nenhuma. Eu acho que deixa a desejar. Poderíamos aproveitar essas disciplinas para iniciar já essa prática com a comunidade. Para que a pessoa veja a necessidade de se ter um olhar para a saúde coletiva”. (E2)

2.2 O ensino da saúde coletiva - perspectivas

Os entrevistados não se furtaram em apontar caminhos para o ensino de saúde

coletiva, na EMC, corroborando a necessidade de sua ampliação. A percepção entre os estudantes, não apontada por gestores ou por professores, foi a existência de poucas atividades práticas e, mais que isso, a sub-utilização da carga horária:

“A gente tem um tempo ocioso aqui, que teoricamente está preenchido. Mas a gente não tem como sair, não tem um horário reservado para uma prática fora, de forma que você não perca uma aula, a gente tem que ir se encaixando. Acho que deveriam cumprir mais os horários, nem que seja também reduzindo a carga horária de aula teórica e deixar um espaço para que se faça a interação com outros ambientes, como o posto de saúde. Quando a gente procura fora, a gente perde muita aula. Não deveríamos ter que perder essas aulas e nem deveríamos ter que buscar fora daqui essa prática”. (E2)

Um dos professores ressaltou a necessidade da saúde coletiva assumir um caráter transversal no curso, opinião que encontra diversos exemplos em desenhos curriculares de Escolas Médicas que passaram por processos de mudança, com a intenção de seguir as Diretrizes nacionais:

“Eu vejo que saúde coletiva não é coisa do curso básico. Acho que essa é a grande visão que tem que mudar. Epidemiologia está no Básico e saúde coletiva está no básico, depois que você passa do terceiro ano você não precisa mais nem da epidemiologia, e aí mataram a epidemiologia clínica. E saúde coletiva também não, as doenças que a gente trata aqui, como a gente está extremamente hospitalizado, a gente não precisa se preocupar com a comunidade. Então eu acho que o primeiro movimento seria acabar com essa história de que saúde coletiva é coisa do básico. Ela não pode ser do básico, ela

tem que acompanhar o aluno ao longo de sua formação. Ele tem que pensar na comunidade, no SUS". (P2)

3. Integração Curricular

Partindo-se da percepção de que a simples inclusão ou exclusão de conteúdos não propicia, por si só, mudança no perfil do egresso no sentido de adequação às Diretrizes, buscou-se compreender a dinâmica da integração curricular na EMC/UNIRIO. Constatou-se que há o entendimento da necessidade de aproximação entre as disciplinas ministradas e a definição de eixos condutores da construção do conhecimento.

"Deveria haver eixos transversais no currículo, mas até analisando do ponto de vista técnico o currículo oficial, eles não aparecem. Muito pelo contrário, o curso de medicina é um grande seriadão, absurdo, engessado (...). Deveria ser, pelo menos, por eixos curriculares que costuram as coisas, que encadeiam as coisas. Isso é muito difícil de fazer, não vou dizer que é fácil não. Mas é possível e as Diretrizes curriculares apontam esses eixos." (G1)

A estrutura de departamentos reforça a disciplinaridade e a fragmentação, mantendo o conhecimento segregado em "caixas-pretas", o que valoriza o ensino centrado na doença⁴. O caráter positivista e limitador do papel dos departamentos de ensino foi ressaltado por alguns:

"As escolas de medicina já eram escolas conservadoras, por isso que receberam tão bem a reforma de 1968, (...) eles aceitaram cada vez mais a departamentalização, a fragmentação do conhecimento e eu acho que isso vem muito em função da especialização". (P1)

"Não existem eixos, nenhum. As coisas são completamente estanques. Todas as discussões que eu já vi sobre isso ao longo de muitos anos caem em uma coisa muito focal que é a

departamentalização. Isso é um obstáculo. (...) Uma vez um decano falou – a gente tem que pensar no departamento como forma de troca acadêmica. Mas se você ver a constituição mesmo dos departamentos, as disciplinas que compõe, quem são as pessoas, você não chega a identificar uma coisa que una todo aquele coletivo, e isso dificulta. (...) A departamentalização é antiga, é retrógrada e não está dando conta da realidade". (P3)

4. Gestão da mudança

Esta categoria de análise se impôs ao longo do estudo do material colhido nas entrevistas. Uma primeira visão, compartilhada por todos os entrevistados, quanto à necessidade de mudança no currículo, era geralmente seguida de observações acerca das dificuldades percebidas no próprio processo de reforma em curso:

"A experiência que eu tenho é de enfrentar muitos conflitos, que são pertinentes em qualquer reforma curricular. Se você está numa reforma você já sabe que vai encontrar conflitos de interesse pessoais, interesses de grupo, disputas por status, por prestígio, por recursos financeiros. (...) Eu não esperava encontrar tantas resistências. As resistências são inúmeras". (G1)

"Se a gente não for chamado para discutir qual é o egresso da escola, e for simplesmente para discutir qual a posição da minha disciplina na grade curricular, não me importa muito". (P1)

"Eu acho que a participação dos alunos fica um pouco a desejar porque a gente cobra, mas também não estava participando da reforma como um todo. A gente fica meio a mercê das decisões dos outros e também não fica sabendo exatamente como estão acontecendo as mudanças". (E2)

Cada uma das colocações aborda um aspecto diferente, inerente à posição do olhar do sujeito. Pode-se perceber, entretanto, o destaque atribuído ao papel dos professores no processo:

“Eu estou enfrentado as dificuldades de lidar ainda, na prática, com a figura do catedrático. (...) Aqui na UNIRIO as pessoas pegaram a figura do professor responsável para vestir nela toda a prerrogativa da cátedra. O que é lamentável. (...) Isso traz muitos impedimentos pro cotidiano para fazer reforma curricular”. (G1)

“O que está no papel é muito interessante, o que eu acho é que existe uma longa distância entre aquela proposta e sua aplicabilidade prática. A gente esbarra mais uma vez numa questão fundamental. Nossos professores são antigos, com cabeças antigas. (...) Hoje para fazer qualquer movimento de mudança tem que investir na formação do profissional que está dentro, do professor que está atuando hoje”. (P2)

“A implantação das Diretrizes está com muitas dificuldades porque muitos docentes não querem mudanças”. (G3)

Para além das dificuldades inerentes a qualquer processo de mudança, foram destacados também entraves decorrentes da falta de atualização docente, com relação às ditas ‘inovações’ contidas nas Diretrizes:

“As pessoas ignoram os conteúdos de prevenção e promoção. É comum conversar com professores e, por exemplo, se pegarmos o conceito de história natural da doença ele é de 1960. Muitos professores já estavam formados nessa época, outros ainda não, mas esse conceito não havia chegado até a academia. (...) Acho que temos que ter um esforço muito grande no sentido de atualizar nossos professores.

Infelizmente toda atualização que é feita para os médicos de um modo geral é patrocinada por laboratórios e nenhum laboratório vai querer patrocinar prevenção”. (P1)

“É muito difícil mesmo, porque nós professores não fomos formados assim. Isso é um mundo que se descortina para nós. E cada vez se coloca mais uma pedra na mochila do professor, para a gente tentar dar conta. Mas eu acho que é tudo com conversa, porque tem como fazer e não é nada de extraordinário”. (P3)

DISCUSSÃO

A “disciplinaridade” e a “fragmentação” mencionadas por vários entrevistados são aspectos do caráter tradicional do currículo da EMC. Trata-se de um currículo centrado na doença e, conseqüentemente, em especialidades. *O positivismo foi o grande responsável por essa situação de fragmentação das ciências do homem, na medida em que seus métodos apresentam sérias lacunas. Com efeito, dado que essa filosofia das ciências limita enormemente o campo das disciplinas e que reduz seu domínio única e exclusivamente aos fenômenos observáveis, portanto, à descrição e ao processo de relacionar fatos, torna-se patente que não consegue outra coisa senão descobrir um conjunto de leis funcionais. O resultado é que ela fragmenta o real num determinado número de territórios separados, numa série de estágios superpostos, só podendo corresponder a domínios por demais delimitados das diversas disciplinas⁴.*

O relatório da terceira fase de trabalhos da Comissão Interinstitucional de Avaliação do Ensino Médico (CINAEM), lançado em 1997, descreve as características do modelo tradicional de currículo: *(...) a formação do médico transformou-se no somatório empobrecido de uma infinidade de recortes especializados, superpostos e muitas vezes contrapostos, cuja*

*possibilidade de integração torna-se um exercício formal, abstrato, em boa parte dos casos sob inteira responsabilidade do aluno*⁵.

Alguns entrevistados enfatizaram o déficit na integração curricular da atual estrutura do curso da EMC. Para além das entrevistas, esta percepção pode ser constatada também nos documentos oficiais que apresentam a reforma de 1999, pois, em nenhum momento, são apontados eixos condutores da construção do conhecimento. As disciplinas são ora apresentadas por departamentos, ora pelo período em que preferencialmente deveriam ser ministradas. O caminho a percorrer para que se alcance o perfil do egresso desejado, ou seja, o Projeto Pedagógico, não possui descrição orientadora nas Diretrizes Curriculares. Este é um dos aspectos que as qualificam como flexibilizadoras do ensino superior, ao representar o abandono do currículo mínimo.

As intempéries da gestão de uma Escola em transformação apareceram em várias falas, muitas vezes relacionando-as à postura do corpo docente. O papel dos estudantes não foi ignorado, porém estes não foram implicados na resistência à mudança curricular. Entretanto, em ambos os casos (docentes e discentes), fica patente a necessidade de estímulo à reflexão e discussão. As comissões de avaliação curricular, na EMC, tiveram atuação intermitente desde a reforma curricular de 1999. Não há disponível à comunidade acadêmica nenhum produto de avaliação interna, após a implementação do novo currículo. Percebe-se, portanto, o prejudicial afastamento da cultura da avaliação e reflexão permanente.

As entrevistas foram profícuas, em demonstrar possibilidades para que se contorne essa realidade. Entre as falas mais recorrentes, observou-se a questão da educação permanente

dos docentes, de forma a atualizar conteúdos e processos pedagógicos.

As falas também foram além, ao apontar a necessidade de aproximação de profissionais e instituições que possuíssem maior experiência tanto com o conteúdo do campo da saúde coletiva, quanto com o próprio processo de mudança.

A valorização das necessidades sociais de saúde representa, hoje, a oposição a um currículo balizado exclusivamente pelas inovações tecnológicas. O excesso de tecnologias fez com que, ao longo de um processo histórico, a medicina se afastasse do perfil epidemiológico das populações. Em resposta a esse problema, as Diretrizes expõem claramente que “o curso de graduação em medicina deve ter como eixo do desenvolvimento curricular as necessidades de saúde dos indivíduos e das populações, referidas pelo usuário e identificadas pelo setor saúde; deve utilizar diferentes cenários de ensino-aprendizagem permitindo ao aluno conhecer e vivenciar situações variadas de vida, da organização da prática e do trabalho em equipe multiprofissional; deve vincular, através da integração ensino-serviço, a formação médico-acadêmica as necessidades sociais da saúde, com ênfase no SUS” (Art. 12, incisos I, VI e VIII)⁶.

Desde 2001, portanto, o Brasil tem em sua legislação federal a opção pela formação médica que contemple o modelo de saúde preconizado no país, com integralidade na atenção e promoção à saúde, num sistema hierarquizado de referência, contra-referência e trabalho em equipe. Está clara, conseqüentemente, a rejeição da formação médica subordinada aos interesses privados, baseada em procedimentos e práticas hospitalares, nas tecnologias com elevado valor econômico agregado e no viés biologicista⁷.

Foram destacadas por alguns entrevistados as possibilidades de parceria entre a EMC e a rede SUS, com especial relevância para a

Coordenação de Área Programática (CAP) 2.2, ou seja, a Secretaria Municipal de Saúde. Esta idéia, que já recebeu suas primeiras aplicações, quando da tentativa de implantação do estágio em saúde coletiva do internato em 2006, está embasada na organização preconizada pelo SUS, que garante que as ações de saúde (entre as quais se inclui a ordenação da formação de recursos humanos) devem ser descentralizadas, estabelecendo desta forma o município como o principal interlocutor da EMC.

Não obstante, ficou evidente, nas entrevistas, a segregação entre o Hospital Universitário e o Sistema Único de Saúde. Neste sentido, a fala de um dos estudantes é muito expressiva:

“Acho que, aqui, se focaliza mais o tratamento momentâneo, sem prevenção e sem o “lá fora”. A gente fala do tratamento da pessoa, enquanto ela está aqui, no hospital universitário”. (E2, grifo da autora).

Como já foi destacado anteriormente, os conteúdos de saúde coletiva são ferramentas indispensáveis quando se pensa em educação médica para além do cenário único do hospital universitário. Entretanto, na EMC, estes possuem abordagem limitada à duas disciplinas, que somam sessenta horas teóricas, concentradas no terceiro período do curso, preferencialmente. A disciplina de medicina do trabalho, apesar de ser considerada formalmente do âmbito da saúde coletiva, não possui qualquer interseção com as demais, estando alocada no departamento de cirurgia geral e especializada.

Com relação ao papel das disciplinas de Ambiente & Saúde e Epidemiologia, na construção do conhecimento dos estudantes, os entrevistados foram unânimes em apontar seu caráter introdutório e restrito. Ao analisar a ementa da disciplina de Epidemiologia percebe-se a amplitude dos assuntos que se busca abordar, e a conseqüente superficialidade com que se tratam os mesmos. As ementas também deixam claro que não são desenvolvidas

atividades práticas, o que entra em contradição com a grade curricular aprovada simultaneamente a elas, que aponta trinta horas de carga horária prática.

A Escola não se aproxima da formação do médico, para o atendimento integral do paciente, preconizado pelas Diretrizes, não apenas pela escassez de carga horária teórico-prática em disciplinas específicas do campo da saúde coletiva, mas também pelo fato de que as demais disciplinas não incorporaram o ensino da promoção à saúde e prevenção de agravos. Conjecturas sobre os determinantes dessa realidade emergiram das entrevistas: disciplinas do ciclo clínico concentradas no hospital terciário, o que torna difícil o contato com ações de promoção e prevenção, e falta de atualização dos docentes com relação a estes conteúdos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As Diretrizes Curriculares nacionais para a graduação em medicina representam um grande avanço na regulação da educação superior brasileira, ao flexibilizar os currículos e ao apontar as necessidades sociais como norteadoras da formação, em contraposição à hegemonia das necessidades de mercado. Isto vem a reafirmar o papel da universidade no desenvolvimento do país, em especial o papel da universidade pública, como a UNIRIO.

Há oito anos a EMC definiu como elementos essenciais da sua formação, o estímulo às disciplinas gerais, a integração com a comunidade, e a opção por formar o “médico geral”. Esta disposição, entretanto, não encontrou conseqüência em um Projeto Pedagógico consistente que garantisse viabilidade a ela. No contexto de uma nova reforma curricular, deflagrada por instâncias superiores da universidade, pela necessidade de adequação às Diretrizes, o principal desafio que se impõe é a construção de um Projeto Pedagógico que atinja este objetivo anterior, e

que, talvez avance ainda mais na disposição de transformação. O novo currículo deve moldar-se às Diretrizes, através de um Projeto Pedagógico factível perante as características e limitações da EMC.

A saúde coletiva se apresenta, nesta conjuntura, como um importante caminho a trilhar, pois seu campo de conhecimento e suas práticas fornecem instrumental imprescindível, para desenvolver as habilidades de promoção, prevenção e reabilitação, ou seja, o cuidado integral do paciente. A opção por ir além do diagnóstico e da terapêutica deve ser feita, não apenas no desenho curricular, mas em cada disciplina ministrada. Assim, o estudante dentro do hospital universitário deve ser capaz de visualizar a linha de cuidado do paciente e as necessidades que serão sanadas em outros serviços de saúde, ou mesmo por outros setores como o Trabalho, a Habitação e a Educação. Desta forma, são trabalhadas, não apenas habilidades técnicas, mas, sobretudo, responsabilidades e valores demandados, hoje, dos médicos pela sociedade em geral e, também, pelo maior mercado de trabalho em saúde: o serviço público.

Alcançar essa formação do estudante que vise a integralidade, no caso da EMC, depende também da diversificação dos cenários de ensino-aprendizagem utilizados. Os desafios colocados são a resistência do corpo docente em desenvolver atividades fora do hospital universitário e a construção de programas para a integração ensino-serviço que não se embasem em uma postura utilitária da academia, como um “passeio ao zoológico”. Deve-se conceber esta integração intrinsecamente associada à construção do SUS, pois somente através dessa simbiose a escola de medicina desempenhará seu papel na melhoria da saúde do povo brasileiro.

Aparentemente, os desafios colocados à EMC demandam a gestão consciente e ativa da transformação. A proposição de debates, fóruns

e conversas deve impulsionar as mudanças ao aproximar os interessados, não apenas entre os docentes. A criação de espaços de troca e de educação permanente deve deixar de depender das iniciativas individuais existentes (mantendo-se também o estímulo a elas) para se tornarem atividades constantes e intensamente presentes no dia-a-dia da Escola. A construção de espaços democráticos de decisão são preceitos da Educação superior brasileira, mas também condição precípua para a real transformação. Desta feita, o papel de cada um dos atores da comunidade acadêmica, com especial atenção para os discentes e os usuários dos serviços de saúde, deve ser garantido.

Há claros desafios a serem enfrentados pela EMC. Este trabalho buscou aprofundar a reflexão acerca de apenas um deles, qual seja, a inserção apropriada e significativa dos conteúdos de saúde coletiva no currículo. Para além dos resultados do estudo, resta a confiança na possibilidade de transformação ampla da Educação Médica brasileira para que sejam formados os médicos de que o Brasil precisa.

REFERÊNCIAS

1. Paim JS, Almeida Filho N. Saúde coletiva: uma “nova saúde pública” ou campo aberto a novos paradigmas? *Revista de Saúde Pública*. 1998; 32(4):299-316.
2. Minayo MC. *O desafio do conhecimento: pesquisa qualitativa em saúde*. 7ª ed. São Paulo: Hucitec; Rio de Janeiro: Abrasco, 2000.
3. Campos GWS. *O papel da rede de atenção básica em saúde na formação médica: diretrizes*. Rio de Janeiro: Associação Brasileira de Educação Médica, 2005.

4. Corrêa S. Diretrizes Curriculares Nacionais: o desafio da articulação no ensino médico. Rio de Janeiro, 2006. (Dissertação de Mestrado) - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro.
5. Comissão Interinstitucional de Avaliação do Ensino Médico. Preparando a transformação da educação médica brasileira: Projeto Cinaem III Fase, Relatório 1999-2000. Pelotas, 2000.
6. Brasil. Conselho Nacional de Educação. Institui as Diretrizes Curriculares Nacionais dos cursos de graduação em Enfermagem, Medicina e Nutrição. Parecer 1.133/01, de 03 de outubro de 2001. Disponível em: URL: http://www.abem-educmed.org.br/cne_minuta_resolucao.htm
7. Conselho Nacional de Secretários Municipais de Saúde & Direção Executiva Nacional dos Estudantes de Medicina. O estudante de medicina e o SUS. Brasília, 2006.

SÍNDROME DE SWEET - RELATO DE CASO

SWEET'S SYNDROME - CASE REPORT

João Luiz Pereira Vaz¹, Marina Mendes Rosa², Cristianne Rodrigues Lima³,
Camilla Rodrigues Lima⁴, Felipe Renaux W. Caratta Macedo⁵,
Mario Barreto Corrêa Lima⁶

RESUMO

Introdução: A síndrome de Sweet ou dermatite neutrofílica febril aguda caracteriza-se pelo surgimento de lesões cutâneas eritematosas e vesiculosas após estado gripal, sendo o diagnóstico feito por biópsia de pele. **Objetivo:** Relatamos o caso de um paciente com síndrome de Sweet atendido no Serviço de Reumatologia do HUGG. **Discussão:** A forma clássica de Síndrome de Sweet ocorre em mulheres, sendo precedida por infecções ou doença inflamatória intestinal, porém o caso relatado mostrou um homem, sem causa aparente, que evoluiu com poliartralgia e lesões cutâneas. **Conclusão:** Apesar da freqüente associação a doenças malignas quando no sexo masculino, nosso paciente não apresentou nenhuma doença concomitante, melhorando após o início do tratamento.

Palavras-Chave: Artralgia, Dermatite, Neutrofilia.

ABSTRACT

Introduction: Sweet's syndrome or acute febrile neutrophilic dermatosis is characterized by erythematous cutaneous lesions and vesicles after influenza-like illness which is diagnosed by skin biopsy. **Objectif:** Case report of a patient with Sweet's syndrome at the Rheumatology Service in Gafree e Guinle University Hospital. **Discussion:** The classic form of Sweet's syndrome occurs in women usually after inflammatory bowel disease or bowel infections. This case presents a man without any related cause, which evolved with polyarthralgia and cutaneous lesions. **Conclusion:** Despite the frequent association with malignant diseases in the male gender, our patient did not show any underlying disease, and got better after treatment was initiated.

Key words: Arthralgia, Dermatitis, Neutrophylia.

¹Médico do Serviço de Reumatologia do HUGG e professor convidado da Pós-Graduação Lato Sensu em Reumatologia da UNIRIO.

²Aluna de graduação do curso de medicina da UNIRIO.

³Aluna de graduação do curso de medicina da UNIRIO.

⁴Aluna de graduação do curso de medicina da Universidade Estácio de Sá.

⁵Residente de Clínica Médica do HUGG/UNIRIO.

⁶Professor Emérito da UNIRIO e membro da ANM.

Endereço para correspondência: João Luiz Pereira Vaz - Avenida Cônego de Vasconcelos 30, sala 802, Bangu - RJ, Brasil. E-mail: joaopvaz@terra.com.br

INTRODUÇÃO

A síndrome de Sweet ou dermatose neutrofilica febril aguda foi descrita em 1964 pelo dermatologista inglês Robert Douglas Sweet (1917-2001) com base na observação de lesões dermatológicas recorrentes em oito mulheres, associadas à febre e leucocitose neutrofilica¹. A síndrome é rara, apresenta distribuição mundial, sem predileção racial. Mulheres entre 30-55 anos são as mais afetadas pela forma clássica da doença, embora exista na literatura um registro de doença extremamente precoce, aos sete meses de idade². Irmãos que desenvolveram a dermatose com 10 e 15 dias de vida são os mais jovens pacientes com síndrome de Sweet relatados³. Passadas décadas desde sua primeira descrição, vários relatos da doença já foram realizados, entretanto, a sua patogênese continua desconhecida.

A síndrome de Sweet caracteriza-se por surgimento de placas ou nódulos eritemato-edematosos, múltiplos, dolorosos, de tamanho variável e apruriginosos, localizados em face, pescoço, tronco superior, face dorsal dos membros superiores e extremidades e nos membros inferiores. O aspecto clínico das lesões cutâneas mais característico é a pseudovesiculação. A doença tem caráter agudo com pródromos (estado gripal) e um leque de manifestações extracutâneas que incluem cefaléia, artralgia, artrite, mialgia, conjuntivite, episclerite, úlceras orais e genitais, infiltrado pulmonar, hepatite, proteinúria e insuficiência renal, podendo levar a um quadro bastante dramático⁴. Geralmente febre e leucocitose acompanham as lesões cutâneas sugerindo inicialmente um processo séptico, mas os antibióticos pouco influenciam o curso da doença. A pronta resolução frente aos glicocorticóides sistêmicos constitui dado característico¹.

Existem três possíveis formas de apresentação da síndrome de Sweet: associada à malignidade, induzida por drogas e idiopática ou clássica. As formas clássica e induzida por drogas são típicas de mulheres, enquanto a forma associada à malignidade apresenta prevalência similar para ambos os sexos.

A relevância do caso em questão deve-se a um diagnóstico incomum de síndrome de Sweet clássica em um indivíduo do sexo masculino, realizado pelo Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG).

RELATO DE CASO

AML, 41 anos, masculino, branco, motorista de caminhão, residente em Realengo (RJ). Após estado gripal de uma semana com febre de 38 a 38,5 °C, astenia e dor em grandes e pequenas articulações, surgiram lesões cutâneas eritematosas, vesiculosas e nodulares, apruriginosas, localizadas em pescoço, tronco superior, face dorsal de antebraços e mãos, e pernas (figura 1). Não apresentava história prévia de infecção de vias aéreas superiores, trato gastrointestinal ou uso de medicamentos. Os exames complementares revelaram neutrofilia e linfopenia (8500 leucócitos/mm³ - 0/2/0/0/3/72/16/7); VHS 35, Proteína C Reativa (+), Fator Anti-Nuclear (FAN) e Fator Reumatóide (FR) não reatores, ANCA ausente. Telerradiografia de tórax, mãos e pés: normais. Biópsia da pele: derme com infiltração de neutrófilos e linfócitos por entre os feixes colágenos, sugestivo de síndrome de Sweet. A conduta consistiu na administração de prednisona 40 mg/dia por 30 dias com melhora progressiva do quadro.

Figura 1. Detalhe da lesão em face medial da mão esquerda



DISCUSSÃO

Em síntese, a literatura classifica a doença em três possíveis formas de apresentação: (1) associada à malignidade, com destaque para as doenças hematológicas; (2) induzida por drogas, mais evidente frente ao uso de fator estimulador de colônia granulocítica (G-CSF); e (3) idiopática ou clássica, que pode estar associada à infecção do trato respiratório superior ou intestinal, doença inflamatória intestinal ou ainda à gravidez¹. Como anteriormente mencionado, a forma clássica - foco do artigo em questão - é incomum no sexo masculino.

A síndrome de Sweet clássica ou idiopática é caracterizada por uma constelação de sintomas clínicos, características físicas e achados patológicos que incluem febre, neutrofilia, lesões de pele eritematosas (pápulas, nódulos, e placas) e um infiltrado difuso consistindo predominantemente de neutrófilos maduros tipicamente localizados na derme superficial⁵. O diagnóstico da doença é realizado pela apresentação clínica, seus achados laboratoriais e a biópsia de pele.

A importância da síndrome em questão perpassa o quadro clínico dermatológico e as possíveis manifestações extracutâneas, por mais dramático que o seja. Frente a um diagnóstico de Síndrome de Sweet, principalmente no sexo masculino, surge a suspeição para uma possível doença oncológica subjacente, requerendo extensa investigação - restando à forma clássica o diagnóstico por exclusão. A síndrome de Sweet paraneoplásica predomina nas discrasias hematológicas. O paciente do caso relatado foi bem investigado, mas não apresentou nenhum achado sugestivo de doença maligna associada.

Existem diversas enfermidades sistêmicas e mucocutâneas onde as manifestações dermatológicas podem mimetizar morfológicamente as lesões da síndrome de Sweet. Estas enfermidades consistem não somente em condições cutâneas e doenças

sistêmicas, mas também doenças infecciosas e inflamatórias, condições neoplásicas, eritemas reativos e vasculites⁵. Como exemplo podemos citar blastomicose⁶, eritema nodoso, eritema multiforme, celulite, erisipela, pioderma gangrenoso, vasculite pustular no dorso da mão⁷, vasculite leucocitoclastica, erupções por drogas, eritema acral, rosácea fulminante, entre outros.

Os corticóides sistêmicos consistem atualmente o tratamento de escolha na maioria dos relatos de grande número de pacientes^{8,9,10}. Geralmente, prednisona ou prednisolona são usadas com dose inicial de 0,5-1,5 mg/kg/dia. Os sintomas e as manifestações clínicas costumam responder prontamente à terapia com corticóides sistêmicos⁵. Redução do quadro é iniciada após duas a quatro semanas de uso da medicação e um melhor prognóstico ocorre se o mal estar passar em horas, e as lesões mucosas e a febre em dois dias⁸. No geral, as lesões cutâneas devem regredir entre uma a quatro semanas^{8,9}. Entretanto, a recorrência da dermatose é encontrada em aproximadamente um terço dos indivíduos. Doença recorrente crônica é vista em cerca de 15% dos pacientes⁸.

Os corticóides tópicos e intra-lesionais tem sido usados como terapia adjuvantes, juntamente com modalidades sistêmicas. Alternativas terapêuticas aos corticosteroides são os antiinflamatórios não hormonais, iodeto de potássio, ciclosporina, doxiciclina, dapsona, colchicina, clofazimina e pentoxifilina. Alguns demonstram resultado promissor, como a indometacina, e outros demonstram pouca ou nenhuma resposta, a exemplo a pentoxifilina¹¹.

CONCLUSÃO

Apresentamos um caso de Síndrome de Sweet clássica em homem, que se iniciou com poliartralgia e febre, evoluindo com lesões cutâneas características. Apesar da freqüente

associação a doenças malignas quando no sexo masculino, nosso paciente não apresentou nenhuma doença concomitante.

REFERÊNCIAS

1. Hönigsmann H, Cohen PR, Wolff K. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome). In: Freedberg IM, editor. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 6th ed. United States of America: McGraw-Hill; 2003. p. 949-55.
2. Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome revisited: a review of disease concepts. *Int Journal Dermatol.* 2003;42:761-78.
3. Parsapour K, Reep MD, Gohar K, Shah V, Church A, Shwayder TA. Familial Sweet's syndrome in 2 brothers, both seen in the first 2 weeks of life. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:132-8.
4. Ramos IC, et al. Síndrome de Sweet em cicatriz cirúrgica. *An Bras Dermatol.* 2006;81(3):324-6.
5. Cohen PR. Sweet's syndrome: a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet Journal Rare Diseases.* 2007;2:34.
6. Wilkerson A, et al. Sweet's syndrome-like blastomycosis. *Am J Dermatopathol.* 2003;25(2):152-4.
7. DiCaudo DJ, Connolly SM. Neutrophilic dermatosis (pustular vasculitis) of the dorsal hands: a report of 7 cases and review of the literature. *Arch Dermatol.* 2002;138(3):361-5.
8. Von den Driesch P. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). *J Am Acad Dermatol.* 1994;31(4):535-56.
9. Fett DL, Gibson LE, Su WP. Sweet's syndrome: systemic signs and symptoms and associated disorders. *Mayo Clin Proc.* 1995;70:234-40.
10. Sitjas D et al. Acute neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome). *Int J Dermatol.* 1993; 32:261-8.
11. Burrall B. Sweet's syndrome (Acute febrile neutrophilic dermatosis). *Dermatology Online Journal.* 1999;5(1):8. Disponível em: <<http://dermatology.cdlib.org/DOJvol5num1/therapy/sweets.html>> (Acesso em: 05 mar 2007).

MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS NOS PACIENTES INFECTADOS PELO HIV NO HUGG/UNIRIO APÓS A INTRODUÇÃO DA TERAPIA COM ANTI-RETROVIRAIS ALTAMENTE POTENTES (HAART)

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS IN HIV INFECTED PATIENTS IN THE HUGG AFTER THE INTRODUCTION OF THE HIGHLY ACTIVE ANTI-RETROVIRAL THERAPY (HAART)

Soniza Vieira Alves-Leon¹, Michelle Zimmerman², Rogerio Neves Motta³

RESUMO

A frequência de manifestações neurológicas na aids, no início da epidemia, chegava a 70 %. Após a introdução dos esquemas de tratamento combinado altamente potentes com anti-retrovirais (HAART) houve uma acentuada queda desse quadro. O presente estudo teve como objetivo traçar o perfil de dois grupos de pacientes atendidos no HUGG/UNIRIO, o primeiro acompanhado em 1993, antes do HAART e o atual entre agosto e outubro de 2000 durante o uso do HAART. A revisão bibliográfica foi restrita as manifestações encontradas no grupo estudado. Do total de 160 pacientes HIV positivos analisados, 22 (13,75%) apresentavam manifestações neurológicas distribuídas da seguinte forma: toxoplasmose cerebral (59% dos pacientes), neuropatia periférica associada a drogas (22,7%); meningite por *Cryptococcus* (9,09%), demência (9,09%) e neuropatia por CMV (4%). Nessa população foram estudados os diferentes fatores de risco e distribuição etária, o momento da ocorrência da complicação neurológica durante o curso da infecção pelo HIV e contagem de CD4 nos pacientes com neurotoxoplasmose. Os resultados mostram diminuição significativa na frequência de manifestações neurológicas entre os grupos analisados nos períodos antes e após a terapia combinada (52.75 % versus 13.75 %, $p < 0.05$). A toxoplasmose se manteve como a causa mais frequente de manifestação neurológica associada a $CD4 < 200$ como no primeiro grupo analisado, e a ausência, no grupo atual, de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) e mielopatia vacuolar (MV) está, provavelmente, associada à introdução do HAART.

Palavras-chave: HIV/AIDS, sistema nervoso, tratamento HAART.

ABSTRACT

The incidence of neurologic manifestations associated to aids during the epidemic period onset was about 70 %. This incidence became less frequent after the introduction of combined antiretrovirotherapy treatment (HAART). The present study goal is showing the characteristics of two patients groups, the first one evaluated in 1993, before the HAART treatment, and the second one during the combined therapy. The second patients group from HUGG/UNIRIO were evaluated between august and October 2000. The literature revision was restricted to the neurologic manifestation associated with the studied groups. The second group included 160 HIV positive patients. Neurologic complication was present in 22

(13,75%) of them, distributed in different frequencies: cerebral toxoplasmosis (59% of patients), peripheral neuropathy drug associated in 22,7%; *Cryptococcus meningitis* in 9,09%, dementia in 9,09% and CMV neuropathy in 4%. The different risk factors and demographic variables were associated with the moment of neurological occurrence and with the CD4 count in the toxoplasmosis patients. It was found a significant difference of neurologic frequency between the first aids group of patients studied before the combined HAART therapy compared with the actual patients (52.75 % *versus* 13.75 %, $p < 0.05$). Toxoplasmosis persisted the most prevalence cause of neurologic manifestation associated with CD4 count bellow 200 as in the first analysed group.

Key words: HIV/AIDS, nervous system, HAART treatment.

¹Professora Adjunta da disciplina de Neurologia e Docente Permanente do Programa de Pós Graduação em Neurologia da UNIRIO.

²Médica do Serviço de Neurologia do HUCFF/UFRJ.

³Médico do Serviço de Clínica Médica do HUGG/UNIRIO.

Endereço para correspondência: Prof^a. Dr^a. Soniza Vieira Alves Leon - Hospital Universitário Gaffrée e Guinle - Rua Mariz e Barros, 775 - Rio de Janeiro (RJ), Brasil. E-mail: sonizavleon@globocom

INTRODUÇÃO

A partir do início dos anos 80, os serviços de neurologia começaram a observar maior frequência de condições neurológicas antes raras, em indivíduos portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV). Durante mais de 10 anos inúmeros estudos foram realizados, traçando o perfil dessas manifestações no curso da infecção pelo HIV, o momento em que incidiam e como evoluíam. A prevalência de manifestações neurológicas nesses pacientes chegou a alcançar frequência de 70 %² e chegava próximo a 100% quando considerados estudos anatomopatológicos¹.

Esse panorama começou a mudar quando os tratamentos combinados foram introduzidos na prática clínica a partir de 1996. O esquema de tratamento combinado altamente potente com anti-retrovirais (HAART) proporcionou um aumento na sobrevivência e uma melhora na qualidade de vida desses doentes. Logo passou a se observar uma diminuição na frequência das manifestações neurológicas com queda de até 50% em alguns estudos^{2,3}.

Em estudo anterior realizado serviço de neurologia do HUGG/UNI-RIO antes do emprego do esquema HAART, foi observada frequência de 52,75% de complicações neurológicas nos pacientes infectados pelo HIV⁴. O objetivo desse estudo é comparar a frequência de manifestações neurológicas entre uma população de pacientes que receberam terapia anti-retroviral combinada com a população do primeiro estudo realizado no HUGG-UNI-RIO, investigar o perfil dos pacientes com HIV/AIDS que desenvolveram comprometimento neurológico após introdução do HAART, e a frequência com que as manifestações neurológicas foram associadas a infecções oportunistas, ao próprio HIV ou ao uso de drogas durante o tratamento. Essas variáveis serão correlacionadas com a contagem de CD4 e com o

aparecimento de infecções oportunistas nessa população de pacientes.

PACIENTES E MÉTODOS

Esse foi um estudo de corte transversal retrospectivo. Foram incluídos 160 pacientes infectados com HIV, atendidos nos ambulatórios de imunologia e neurologia do HUGG no período compreendido entre agosto e outubro de 2000. Todos realizaram sorologia para o HIV pelo método imunoenzimático (Elisa), confirmados pelo Western blot, em pelo menos duas amostras. Os pacientes foram estagiados conforme critérios de classificação estabelecidos pelo CDC (1993) e protocolados no banco de dados utilizado pelo Serviço de Neurologia. Foram utilizados o programa EPI-INFO 6,0 para avaliação da frequência dos dados analisados e o teste do qui-quadrado para verificar o significado estatístico das diferenças encontradas, considerando $p < 0,05$ estatisticamente significativo.

O diagnóstico de manifestações neurológicas baseou-se na história clínica, exame neurológico e exames complementares. Todos os pacientes foram submetidos à sorologia para CMV, toxoplasmose e VDRL. A distribuição etária, sexo, categoria de exposição e contagem de células CD4 também foram analisadas. Foram considerados os valores de CD4 encontrados em 1 amostra de sangue analisado entre seis meses antes e depois do início da doença neurológica. O diagnóstico de toxoplasmose cerebral foi realizado a partir de reações de imunofluorescência (IgG+ para *Toxoplasma*), associadas a imagem sugestiva na tomografia computadorizada de crânio (TCC) com e sem contraste e resposta a terapia empírica⁵. Foi realizada análise do líquido cefalorraqueano (LCR) em todos os pacientes com quadro sugestivo de meningite por *Criptococcus*, e o diagnóstico foi confirmado pela pesquisa de fungos (tinta da China) no LCR⁶. Pacientes com diferentes graus de déficit cognitivo, com atrofia

cortical, sem alteração na TCC ou ressonância magnética (RM), e normalidades dos exames laboratoriais (sangue e LCR) foram classificados como portadores de Demência Associada ao HIV e, excluídos desse diagnóstico, aqueles com história conhecida de infecção do sistema nervoso central (SNC) por *Toxoplasma* e/ou *Criptococcus*⁵. Foram diagnosticados com neuropatia periférica pacientes que preenchiam critérios para diagnóstico sindrômico de mononeurite múltipla ou de polineuropatia. O diagnóstico de neuropatia secundária a drogas foi formulado naqueles que tiveram reversão do quadro após suspensão das mesmas. Foram considerados como neuropatia associada ao citomegalovírus (CMV) pacientes que apresentavam sorologias IgG e IgM (+) para CMV e obtiveram resposta ao tratamento com ganciclovir⁷. Foram excluídos os registros de pacientes incompletos no que se refere as variáveis demográficas, de exames clínico e neurológico, e de dados laboratoriais.

RESULTADOS

Do total de 160 pacientes HIV positivos analisados, 22 (13,75%) apresentavam manifestações neurológicas. Estudo realizado no HUGG-UNIRIO entre novembro de 1995 e maio de 1996 foi encontrado 52,75% de complicações neurológicas entre pacientes infectados com HIV⁴. Comparando as duas amostras de pacientes do mesmo hospital, os resultados atuais mostram diminuição significativa da frequência de manifestações neurológicas em pacientes infectados com HIV ($p < 0,05$).

Destes, 19 eram homens e 3 mulheres (figura 1). Em relação a categoria de exposição, 45,45% eram bissexuais; 22,72%, heterossexuais; 16,63%, homossexuais; 4,54%, usuário de drogas IV e 16,63%, ignorada. Dos heterossexuais, 40% tinham relações com múltiplos parceiros, 20% com parceiro bissexual, 20% com parceiro

usuário de drogas e 20% ignoravam a história do parceiro (figura 2).

Figura 1: Faixa etária e sexo

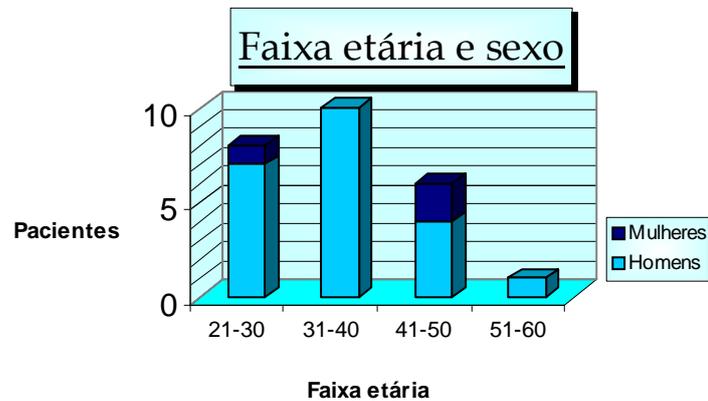
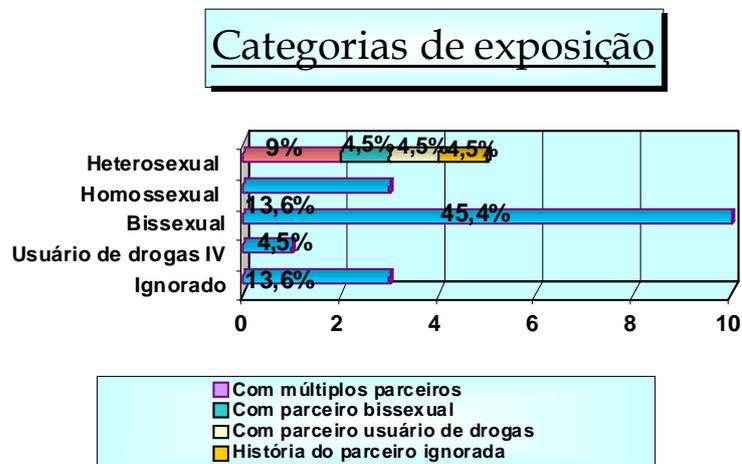
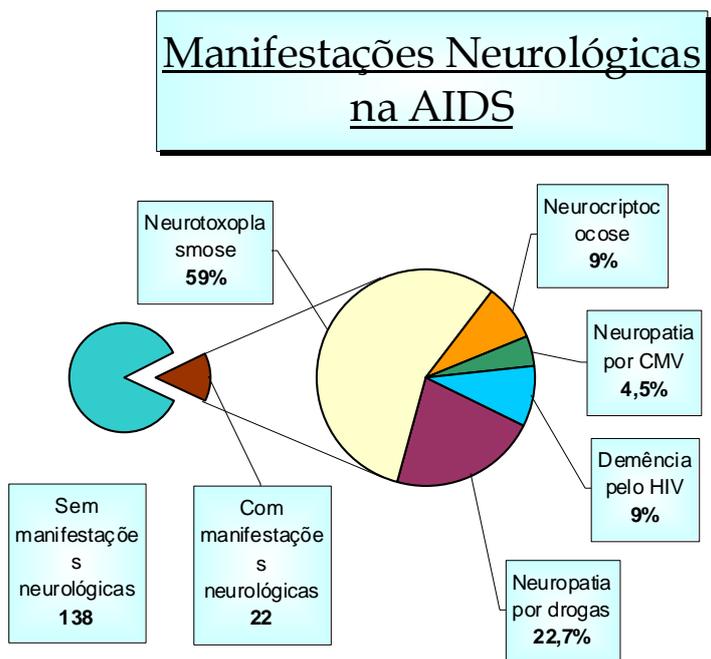


Figura 2: Categorias de exposição



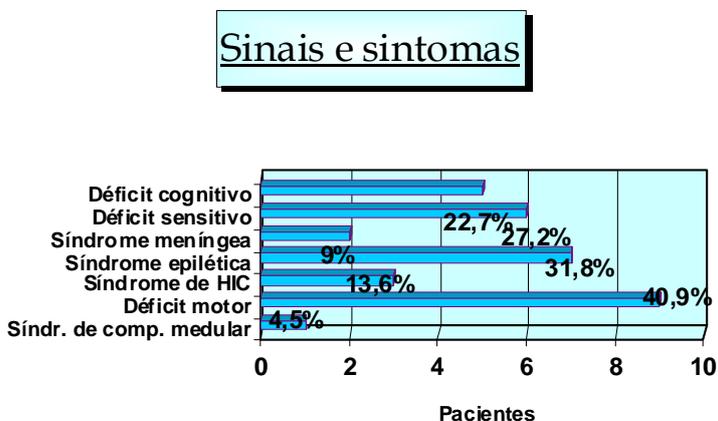
A toxoplasmose cerebral foi a condição mais freqüente encontrada no grupo estudado (59%), seguida por PDS por drogas (22,7%), meningite por *Criptococcus* (9,09%), demência (9,09%) e neuropatia por CMV (4,54%).

Figura3: Freqüência das manifestações neurológicas no grupo estudado



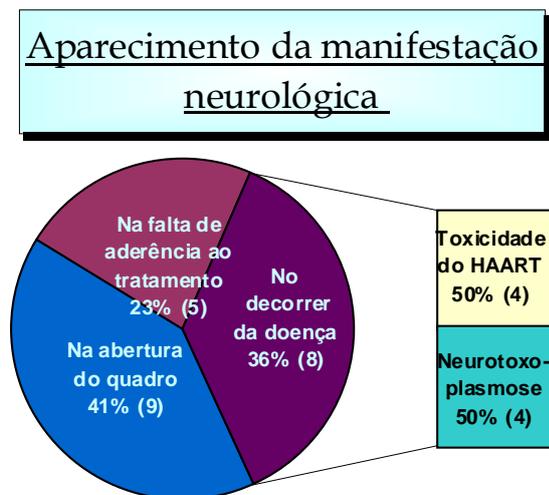
Entre os sinais e sintomas, o mais freqüentemente encontrado foi déficit motor (40,9%), predominantemente hemiparesia. Observou-se também elevado número de crises convulsivas (31,81%). Outros sinais e sintomas estão mostrados na figura 4.

Figura 4: Freqüência de sinais e sintomas neurológicos



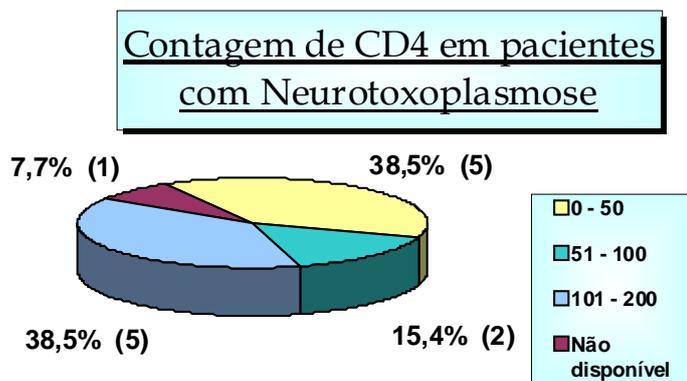
Observamos que dos 22 pacientes com complicações neurológicas estudados, 9 abriram o quadro de AIDS com manifestações neurológicas (40,9%), 5 não apresentaram aderência ao tratamento (22,7%) e 8 apresentaram complicações neurológicas durante o curso da doença, sendo que desses últimos, 5 eram casos de PDS por drogas.

Figura 5: Momento do aparecimento da manifestação neurológica



Dos 13 pacientes com Toxoplasmose cerebral, 5 tinham contagem de CD4 entre 0 e 50, 2 entre 51 e 100, 5 entre 101 e 200, e 1 não apresentava contagem de CD4 disponível na época do estudo.

Figura 6: Contagem de células TCD4 e associação com Neurotoxoplasmose



DISCUSSÃO

Alguns estudos norte americanos realizados antes da introdução dos HAART indicavam a ocorrência de manifestações neurológicas entre 40 a 75% dos pacientes com AIDS^{8,9}. Levantamento do Multicenter AIDS Cohort Study, demonstrou redução de pelo menos 50% da incidência desse tipo de complicações². Em estudo realizado no HUGG-UNIRIO entre novembro de 1995 e maio de 1996, foram encontradas 52,75% complicações neurológicas entre pacientes infectados com HIV⁴.

No presente estudo, realizado no HUGG-UNIRIO entre agosto e outubro de 2000, 13,75% dos pacientes com AIDS apresentavam complicações neurológicas. Essa diminuição da frequência quando comparada com os estudos acima citados pode estar relacionada à introdução dos HAART na prática clínica. A mudança na abordagem e tratamento dos pacientes com AIDS, que vem ocorrendo desde 1996, causou significativa mudança na frequência e no perfil dos pacientes que desenvolvem comprometimento neurológico. A diminuição significativa de complicações neurológicas associadas ao HIV é encontrada em outros estudos^{9,10,11}

Hoje, quando a manifestação neurológica ocorre, os pacientes podem ser divididos em 4 grupos:

- 1- Pacientes que abrem o quadro de AIDS com doença neurológica que não sabiam ser HIV+, logo não faziam uso de medicação antiretroviral.
- 2- Pacientes sabidamente HIV+, mas que não têm aderência ao tratamento.
- 3- Pacientes que fazem uso da medicação antiretroviral, mas ainda não obtiveram recuperação imunológica eficaz e desenvolvem doença neurológica.
- 4- Pacientes que fazem uso da medicação antiretroviral e que apresentam neuropatia

periférica como reação adversa a alguma dessas drogas.

As manifestações neurológicas ainda são uma condição freqüente na abertura do quadro de AIDS (40,9%) e esses dados também são encontrados em outras séries^{2,3}. Cinco pacientes não apresentaram adesão ao tratamento (22,7%) e 8 apresentaram essas complicações durante o curso da doença, sendo que, desses últimos, 5 eram casos de neuropatia periférica associada a drogas para o tratamento. A toxoplasmose cerebral continua sendo a manifestação neurológica mais freqüente (59% dos pacientes), seguida da neuropatia periférica por drogas do tratamento (22,7%), meningite por *Criptococcus* (9,09%), demência (9,09%) e neuropatia por CMV (4,54%). Dentre os sinais e sintomas, o mais freqüentemente encontrado foi déficit motor (predominantemente hemiparesia), em 40,9% dos pacientes estudados, seguido das crises convulsivas (31,81%), déficit sensitivo (27,27%), síndrome de hipertensão intracraniana (13,63%), síndrome meníngea (9,09%) e síndrome de compressão medular (4,54%). Toxoplasmose cerebral foi associada a níveis de CD4 abaixo de 200 em 100% dos casos. Dos 13 pacientes com essa manifestação, 5 tinham contagem de CD4 entre 0 e 50, 2 entre 51 e 100, 5 entre 101 e 200, e 1 não apresentava contagem de CD4 disponível na época do estudo. A relação entre essas complicações e níveis de CD4 é semelhante a de outras séries⁹⁻¹².

Outro dado importante foi ausência de algumas condições antes observadas. Em estudo anterior realizado nesse mesmo hospital⁴, observou-se a ocorrência de mielopatia vacuolar (MV) em 2,98% dos casos e de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) em 4,47%, condições essas que não foram identificadas no estudo atual. Esse fato pode estar relacionado à elevação dos níveis de CD4 observados nos nossos pacientes, considerando que esses níveis

estabelecem correlação direta com o aparecimento e estágio de doenças neurológicas como confirmado por técnicas de *microrarray* em antígenos CD4+ e CD8+ de pacientes HIV+^{13,14}.

Comparando as categorias de exposição ao vírus dos pacientes do HUGG de 1995 e dos pacientes de 2000, observamos diminuição da proporção de usuários de drogas, ausência de história de contágio por hemotransusão e uma redistribuição das formas de contágio sexual.

É importante salientar que o exame neurológico complementado por estudos eletrofisiológicos (eletroneuromiografia, potenciais evocados), neuroimagem (TCC, RM), análise do LCR (bacteriológica, micótica e virológica) e testes psicológicos podem identificar precocemente as diversas afecções do sistema nervoso que ocorrem em indivíduos infectados pelo HIV e interferir na morbidade da doença.

CONCLUSÕES

A frequência das manifestações neurológicas em pacientes com AIDS após a introdução da terapia com HAART foi significativamente menor quando comparada a frequência dessas manifestações no primeiro grupo de pacientes analisados no HUGG-UNIRIO ($p < 0,05$). A redistribuição das categorias de exposição provavelmente reflete o resultado de campanhas de prevenção. As manifestações neurológicas ainda são uma condição frequente na abertura do quadro de AIDS (40,9%, $p > 0,05$). A toxoplasmose cerebral continua sendo a manifestação neurológica mais frequente (59% dos pacientes) e a contagem de CD4 < 200 permanece associada a neurotoxoplasmose ($p > 0,05$). A ausência de manifestações neurológicas associadas a fases mais avançadas da imunodeficiência como a LMP e a MV provavelmente refletem a ação dos HAART na evolução da doença ($p < 0,05$).

REFERÊNCIAS

1. Harrison MJG, McArthur JC. AIDS and Neurology; Clinical Neurology and Neurosurgery Monographs; Churchill Livingstone; New York; 1995.
2. Vergara TRC. Manifestações Neurológicas na Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA), JBM. 2000;79:32-45.
3. Letendre S, Ellis RJ. Neurologic complications of HIV disease and their treatments. Top HIV Med. 2006;14: 21-6.
4. Alves-Leon SV, Nunes RG, Kropf AS, Alvarenga RMP, Alvarenga H. Prevalence of Neurologic Manifestations in 67 patients HIV (+) - prospective cohort study. J Neurol Science. 1996;(Suppl 5):255.
5. Duran E, Mirazo I, Combol A. Toxoplasmosis cerebral em pacientes com SIDA. Parasitol al Dia. 1997;21:123-128.
6. Puccioni-Sohler M, Corrêa RB, Perez MA et al. Complicações neurológicas da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida. Arq Neuro-Psiquiatr. 1991;2:159-163.
7. Wohl DA, Zeng D, Stewart P, Glomb N, Alcorn T, Jones S, Handy J, Fiscus S, Weinberg A, Gowda D, van der Horst C. Citomegalovirus viremia, mortality, and end-organ disease among patients receiving potent antiretroviral therapies. J Acquir Immune Defic Syndr. 2005;38:538-44.
8. Boufassa F, Bachmeyer C, Carré N, et al. Influence of Neurologic Manifestations of Primary Human Immunodeficiency Virus Infection Progression. The Journal of Infection Diseases. 1995;171:1190-5.

9. Wang Fong S, Yuen VE, et al. Incidence Proportion of Risk Factors for AIDS Patients with HIV Dementia, Central Nervous System Toxoplasmosis, and Cryptococcal Meningites. *J Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*. 1995;8:75-82.
10. Fosy MM, Gough K, Quan CM, Harris K, Ibanez D, Phillips A. Hospitalization due to adverse drug reactions and drug interactions before and after HAART. *Can J Infect Dis*. 2000;11:193-201.
11. Cianchetta-Sivori M, Raso S, Fernández-Guerreo M, Górgolas M, Garcia R. Do CD8(+)CD25(+) cells predict immune reconstitution syndrome in HIV-positive patients who begin HAART? *AIDS*. 2007;21:2347-9.
12. Ferradini L, Laureillard D, Prak N, Ngeth C, Fernandez M, Pinoges L, Puertas G, Taburet AM, Ly N, Rouzioux C, Balkan S, Quillet C, Delfraissy JF. Positive outcomes of HAART at 24 months in HIV-infected patients in Cambodia. *AIDS*. 2007;21:2293-301.
13. Wu JQ, Wang B, Belov L, Chrisp J, Learmont J, Dyer WB, Zaunders J, Cunningham AL, Dwyer DE, Saksena NK. Antibody microarray analysis of cell surface antigens on CD4+ and CD8+T cells from HIV+ individuals correlates with disease stages. *Retrovirology*. 2007;26(4):83.
14. Rachid M, Schechter M. *Manual de HIC/AIDS*. 5ª ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2000.

O ENSINO TUTORADO EM MEDICINA

TUTORED TEACHING IN MEDICINE

Eberhart Portocarrero-Gross¹, Mario Barreto Corrêa Lima², Rogério de Lima Pfalgratz³,
Lucas Pereira Jorge de Medeiros⁴, Max Fakoury⁴

RESUMO

A tutoria é um modelo de ensino milenar que vem sendo, ultimamente, sistematizado e avaliado em pesquisas científicas. Por definição, depende de que haja poucos tutorados para cada tutor, de forma que o ensino possa ser individualizado. O modelo aplica-se muito bem à área médica, com as várias vantagens que lhe são inerentes, desde que seja cuidadosamente estruturado e que sejam levadas em conta as dificuldades existentes, tais como a escassez de literatura científica sobre o tema. Uma vez que já foi demonstrado que a instituição do método é possível, e tendo ele em comum com a própria Medicina a característica fundamental de humanização, conclui-se que é muito adequado que seu uso seja retomado no ensino médico.

Palavras-chave: Tutoria; Educação médica; Ensino.

ABSTRACT

Tutoring is a milenar model of teaching that is being recently sistematized and evaluated in scientific researches. By definition, there ought to be few tutees per tutor, so that instruction can be individualized. This model is very suitable to the medical area, along with its various inherent advantages, as long as it is carefully structured and that the existing difficulties, such as lack of scientific literature on the subject, are taken into consideration. Since it has already been demonstrated that the institution of this method is possible, and once it has in common with Medicine itself the fundamental characteristic of humanization, it follows that it is very adequate that its use is resumed in medical teaching.

Key words: Preceptorship; Medical Education; Teaching.

¹Aluno do 4º Período da Clínica Médica “A” da Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).

²Professor Emérito de Clínica Médica da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).

³Interno da Clínica Médica “A” da Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).

⁴Professor Assistente da Clínica Médica “A” da Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).

Endereço para correspondência: eberhartpg@gmail.com

Ao longo da história, o processo de educação já foi, sobretudo no campo das artes, desenvolvido em um contexto de relativa intimidade entre mestre e discípulos. Numa organização de estrutura piramidal como essa, em que no pico há poucos que atingiram um grau de excelência e, na base, muitos que num primeiro momento se dispõem a seguir seus passos, há uma tendência natural a que exista um número reduzido de professores, os quais em geral se dedicam a ensinar os estudantes mais graduados, que por sua vez ensinam os mais novos. Forma-se assim uma cadeia hierárquica que hoje sobrevive em um número restrito de ambientes que são, inclusive, bastante diferentes entre si, como em linhagens de artes marciais tradicionais, em certas escolas de música ou em laboratórios de pesquisa com seus doutorandos, mestrandos e estagiários.

Esse modelo de ensino existe certamente há mais de mil anos¹ e, segundo Keith Topping², já era comum na Grécia e Roma antigas, havendo registros inclusive anteriores a isso; um exemplo mais próximo seria o das decúrias de Lancaster, grupos de dez alunos instruídos por um de seus pares mais graduados³. Este último é um exemplo em que a tutoria, como hoje se conhece o método, foi estabelecida sob a forma de um sistema organizado, o que não era costumeiro no passado, mas, em contrapartida, vem se estabelecendo como uma tendência crescente nos dias atuais⁴. Com isso seus resultados podem ser metodicamente pesquisados e avaliados, numa tentativa de basear em evidências o processo educacional.

Se desejarmos, então, definir o ensino tutorado, poderíamos dizer que consiste de pessoas que não são necessariamente profissionais de ensino ajudando e dando suporte para o aprendizado de outros, de uma forma interativa e sistemática, objetivando uma instrução individualizada^{2,5}. Decorre daí que não se pode trabalhar com grupos muito grandes de

cada vez, uma vez que isso poria em risco a finalidade precípua de individualização. Os modelos já sistematizados seguem essa lógica, trabalhando com grupos reduzidos ou mesmo com razões de um para um entre tutor e tutorado.

Tais considerações são aplicáveis com bastante facilidade a um curso de Medicina. Mesmo para quem não teve experiência de graduação na área, basta recordar obras clássicas, como “A Aula de Anatomia do Dr. Nicolaes Tulp”, de Rembrandt, para visualizar um professor, um foco de estudo – no caso, o cadáver – e um conjunto diminuto, seletivo até, de aprendizes. Rigorosamente da mesma maneira, “na história da educação médica, o ensino de habilidades clínicas teve como principais características uma tríade representada pelo professor, um pequeno grupo de alunos e um paciente”⁶. Qualquer que seja o sistema de tutoria escolhido (entre alunos do mesmo nível; entre alunos de níveis diferentes; individual; em pequenos grupos; etc), existem várias vantagens em sua adoção.

No que diz respeito à tutoria entre estudantes, quando comparada ao ensino profissional, ela permite mais prática, atividade, variedade, ajuda individualizada, questionamentos, demonstrações, possibilidades de auto-correção, entre outros, todas características altamente desejáveis. Além disso, a tutoria favorece muito a formação de indivíduos que se interessam por buscar ativamente o conhecimento – e isso vale tanto para tutorados quanto para tutores –, o que por si já um tremendo objetivo.

Entretanto, deve-se frisar que montar um sistema de tutoria requer algum esforço. Não é porque pesquisas mostram que o ensino tutorado pode ser altamente eficiente que seu sucesso está garantido em qualquer conjuntura. Alguns profissionais de ensino podem ter a falsa impressão de que terão automaticamente alguém

que complemente seu trabalho de forma correta, e isso pode gerar um senso de acomodação. Ao contrário de como são freqüentemente utilizadas estruturas de monitoria, em que o monitor simplesmente é colocado no lugar de um professor para repetir o seu trabalho frente a um grupo passivo, o ensino tutorado exige um planejamento bem feito e uma avaliação contínua, estando os professores responsáveis atentos e em contato constante com os tutores. Frise-se que uma primeira dificuldade em aplicar o modelo a temas da área médica seria a escassez de material disponível na literatura, o que é válido desde a montagem até a avaliação desses trabalhos. De um modo geral, há muito mais publicado sobre tutoria em áreas fundamentais do ensino, como matemática e leitura, do que para temas especializados⁵. De todo jeito, isso só vem reforçar a necessidade de compromisso de todos os envolvidos para o bom andamento e sucesso de projetos desta natureza.

Fundamentalmente, existe uma questão dialética entre a quantidade de atenção que um tutor pode oferecer e a qualidade da mesma, uma relação que deve ser harmonizada por um preparo simples, mas indispensável, dos tutores pelos docentes responsáveis. Já foi demonstrado que professores podem aprender a montar um programa de tutoria em uma hora e meia, sem necessidade de auxílio posterior⁷, e que crianças de cinco anos de idade podem aprender a ser bons tutores². Assim, parece que, com algum compromisso, este método de baixíssimo custo e alto grau de retorno poderia ser implementado em nossas faculdades.

Hoje é tempo de retomar esse sistema, em particular na Medicina – que, em si, alcança a mais alta expressão quando personalizada nas suas relações. O trabalho à beira do leito, ícone da boa educação médica, como preconizada por mestres do quilate de Osler, Sydenham e Boerhaave, está calcado nos mesmos princípios aqui descritos; nas palavras de Edgar Morin, “É

preciso respeitar o optimum demográfico da classe para que o professor possa conhecer cada aluno em sua individualidade e ajuda-lo em sua singularidade”⁸. E se é justamente aí, no equilíbrio entre instrução e humanização, que ambas, tutoria e Medicina, mostram sua maior força, é sob esta bandeira que as duas podem – e devem – ser (re)unidas.

REFERÊNCIAS

1. Osguthorpe RT, Scruggs TE. Special education students as tutors: A review and analysis. *Rem Spec Educ.* 1986;7(4):15-26.
2. Topping K. Tutoring. Genebra, Suíça: International Bureau of Education e International Academy of Education; 2000 [Educational Prectice Series n. 5: www.ibe.unesco.org].
3. Lima MBC. Pequena História da Educação no Brasil. Rio de Janeiro: Universidade Estácio de Sá; 2000.
4. Miller AD, Barbetta P, Heron TE. START tutoring: Designing, training, implementing, and adapting tutoring programs for school and home settings. In: Gardner R, Cooper JO, Heron TE, Heward WL, Eshleman J, Sainato D, editores. *Behavioral analysis in education: Focus on measurably superior instruction.* Califórnia: Brooks-Cole; 1994. p. 265-82.
5. Heron TE, Welsch RG, Goddard YL. Applications of Tutoring Systems in Specialized Subject Areas. *Rem Spec Educ.* 2003;24(5):288-300.
6. Silva SS. Laboratório de habilidades no ensino médico. In: Marins JJN, Rego S, Lampert JB, Araújo JGC, editores. *Educação médica em transformação: instrumentos*

para a construção de novas realidades. São Paulo: Hucitec, 2004. p. 62-96.

7. Maheady L, Harper GF, Mailette B, Winstanley N. Training and implementation requirements associated with the use of a

classwide peer tutoring system. *Educ Treat Child.* 1991;14:177-198.

8. Morin E. *A cabeça bem-feita: repensar a reforma, reformar o pensamento.* 12ª ed. Rio de Janeiro: Bertrand Brasil; 2006.

INTERFERON PEGUILADO E DEPRESSÃO NA HEPATITE C

PEGULATED INTERFERON AND DEPRESSION IN HEPATITIS C

Lucas Pereira Jorge de Medeiros¹, Mário Barreto Corrêa Lima²,
Carlos Eduardo Brandão Mello³, Lucia Marques Alves Vianna⁴

RESUMO

A estimativa da Organização Mundial de Saúde é a de em torno de 3% da população mundial esteja infectada com o vírus da Hepatite C. A atual definição terapêutica para Hepatite C encontra na associação do interferon peguilado com a ribavirina a opção consagrada dos ensaios clínicos. A incidência de depressão induzida pelo tratamento com interferon peguilado é objeto de estudo. O artigo revisa os principais estudos primários a partir da sistematização dos métodos e sua explicitação sumarizando, não meta-analiticamente as pesquisas incluídas. O uso de interferon peguilado no tratamento de pacientes portadores de hepatite C parece realmente aumentar as medidas de morbidade de sintomas depressivos. Outros estudos com metodologia mais bem definida e com maiores casuísticas poderão trazer índices de incidência de depressão mais claros no futuro.

Palavras-chave: depressão, interferon, hepatite C

ABSTRACT

Abstract: The estimate of the World Health Organization is to around 3% of the world's population is infected with the virus of Hepatitis C. The current definition therapy for hepatitis C is the combination of pegylated interferon with ribavirin given the option of clinical trials. The incidence of depression induced by treatment with pegylated interferon is the object of study. The article reviews the studies using the systematization of the methods no meta-analytically . The use of pegylated interferon in the treatment of patients with hepatitis C seems to increase the morbidity measures of depressive symptoms. Other studies with more clearly defined methodology and with larger samples could bring rates of incidence of depression clearer in the future.

Key words: Depression, interferon, Hepatitis C.

¹Mestrando em Neurologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Professor Substituto de Semiologia Médica da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro.

²Professor Titular da Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO). Membro Titular da Academia Nacional de Medicina.

³Professor Adjunto de Clínica Médica da Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO) e da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

⁴Professora Associada da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).

1. ANTECEDENTES

1.1. A HEPATITE C

A Hepatite C é um agravo à saúde que repercute com alarme em perspectiva mundial nos dias de hoje. A estimativa da Organização Mundial de Saúde é a de que 170 milhões de pessoas - em torno de 3% da população mundial - esteja infectada com o vírus da Hepatite C¹.

O vírus C, da família Flaviviridae, gênero Hepacivirus, é composto por uma cadeia simples de RNA envolta por envelope de lipídeos. Isolado e identificado em 1989, através de técnicas de biologia molecular, o vírus veio mais tarde ser discriminado em distintos genótipos, sendo os mais comumente encontrados na população os genótipos 1, 2 e 3. A diferenciação genotípica guarda orientação específica no que tange à aspectos epidemiológicos e terapêuticos.

Os modos de transmissão do vírus C têm no sangue e seus derivados os principais veículos de fonte potencial contaminante. Reconhecidamente, são os usuários de drogas endovenosas, as pessoas hemotransfundidas antes da década de 90 e indivíduos em terapia de hemodiálise, os grupos de risco mais observados na distribuição epidemiológica da infecção.

A história natural e clínica da hepatite C apresenta-se com predomínio gravemente exacerbado de descoberta da infecção na fase crônica. A doença aguda sintomática ocorre em menos de 20% dos pacientes. Nos indivíduos infectados pelos vírus C, a chance de cronificação da doença é de 55% a 85%. Destes pacientes que cronificam a doença, 5 a 20% desenvolvem cirrose hepática num período de 20 a 25 anos^{2,3}. Dos indivíduos que evoluem para cirrose, estima-se que o 1% a 2% ao ano apresentarão evolução drástica para o carcinoma hepatocelular⁴.

1.2. O TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA

A American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)⁵ preconiza a terapia anti-viral nos pacientes selecionados com hepatite C crônica. Os índices de sucesso no tratamento são entusiasmantes, ainda mais quando se contextualiza a possibilidade de cura frente a uma doença de impacto de morbidade e mortalidade pronunciados.

O prognóstico claramente favorável dos pacientes que chegam à erradicação do vírus é possibilitado pelo cumprimento de um protocolo terapêutico sustentado na correta utilização farmacológica e na duração do tratamento. A resposta virológica sustentada (RVS), critério de erradicação, é definida por uma negativação da carga viral (RNA viral) na medição pela técnica de PCR (reação em cadeia da polimerase) por mais de 6 meses após o fim do tratamento.

Peginterferons são sinteticamente produzidos ao ligar uma partícula inerte de polietilenoglicol às moléculas de interferon. A peguilação promove redução do *clearance* renal da droga, alterando o metabolismo no alongamento da meia-vida, o que permite injeção subcutânea semanal – ao invés das 3 aplicações semanais do interferon convencional⁶. A definição terapêutica atual encontra na associação do interferon peguilado com a ribavirina a opção consagrada dos ensaios clínicos com melhores níveis de evidência: casuística relevante, controlados e randomizados^{7,8}. É objeto de estudo, em progressivo interesse, as características as quais a intervenção com interferon peguilado define em eficácia e efeitos adversos.

1.3. DEPRESSÃO INDUZIDA POR INTERFERON NA HEPATITE C

As bases fisiopatológicas da depressão induzida pelo IFN estão, atualmente, ainda privadas de melhor compreensão^{9,10}. As essenciais hipóteses, calcadas principalmente em experiências *in vitro*, são as relacionadas aos mecanismos regulatórios de receptores serotoninérgicos 5-HT (5-hydroxytryptophan) e receptores de glicocorticóides (GR). Há, segundo as evidências, em vigência de uso de IFN, redução dos níveis dos 5-HT e de serotonina, o que explica a hipótese da disfunção monoamínica; e aumento das concentrações de ACTH, cortisol e interleucina-6, o que provocaria um *down-regulation* dos receptores GR e explicaria a hipótese da alteração do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, através da atividade glicocorticóidea.

As desordens neuropsiquiátricas associadas ao uso do IFN podem impor atrasos ou interrupções no tratamento da hepatite C¹¹. A depressão induzida pelo INF é considerada uma condição clínica que deve ser encarada com seriedade, na medida em que pode ser grave e incapacitante, se não for reconhecida e tratada¹². A presença de humor deprimido marca um obstáculo na aderência ao tratamento e pode repercutir no maior ou menor sucesso da erradicação do vírus de forma sustentada⁹.

1.4. A REVISÃO SISTEMÁTICA

O artigo pretende revisar os principais estudos primários a partir da sistematização dos métodos e sua explicitação - a fim de identificar, selecionar e criticar pesquisas relevantes -, resumizando, não meta-analiticamente as pesquisas incluídas.

A magnitude da ocorrência de sintomas depressivos na população portadora de hepatite C submetida ao uso de interferon peguilado é verdade que hesita na literatura médica. Estudos prospectivos com divergências e convergências

metodológicas são realizados em diferentes amostras populacionais na intenção de definir o desfecho da depressão induzida pelo interferon peguilado.

A necessidade da revisão reside na carência de evidência científica clara e definida. A interrogação da revisão, ao encontro desta carência, se apresenta: identificação da real prevalência de sintomas depressivos na população portadora de hepatite C submetida ao tratamento com interferon peguilado.

2. OBJETIVOS

Avaliar coeficientes das medidas de morbidade de sintomas depressivos em pacientes portadores de hepatite C crônica submetidos ao tratamento com interferon peguilado.

3. CRITÉRIOS PARA CONSIDERAR ESTUDOS PARA ESTA REVISÃO

- Tipos de estudo, participantes de estudo, intervenção de estudo e desfechos medidos em estudo:

Os tipos selecionados foram estudos experimentais de coorte prospectivos que acompanharam amostras populacionais, portadoras de hepatite C crônica - os participantes -, submetidas ao tratamento com interferon peguilado - a intervenção - para avaliação da ocorrência do desfecho: medidas de morbidade de sintomas depressivos.

Estudo randomizado, controlado e duplo cego não foi critério de consideração. Esta definição baseou-se na ausência de disponibilidade deste delineamento na literatura pesquisada. Previamente, marcamos possível plausibilidade de justificativa a ser abordada na discussão deste artigo.

4. ESTRATÉGIA DE PESQUISA PARA IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS

A estratégia para identificação baseou-se em pesquisa ativa nas bases de dados eletrônicas: PUBMED e nas bases da Biblioteca Virtual em Saúde (BIREME/OPAS/OMS): LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), MEDLINE (Literatura Internacional em Ciências da Saúde), SciELO (Scientific Electronic Library Online), Biblioteca Cochrane, ADOLEC - Saúde na Adolescência.

O método de busca foi a utilização de palavras-chave na língua inglesa dentro das seguintes composições principais:

- “pegylated interferon”, “depression”, “hepatitis C”
- “peginterferon”, “depression”, “hepatitis C”.

Optou-se ainda por entrecruzar estas palavras-chave em buscas através de arranjos por binômios.

A recente introdução do uso do interferon peguilado em pesquisa e na prática clínica tem sua distinção a partir de 2001. Portanto, os estudos encontrados na pesquisa de identificação inicial, apesar da margem temporal irrestrita, datam de Novembro de 2002 até Outubro de 2007.

A busca no PubMed identificou um total de 62 artigos.

A busca no LILACS identificou 2 artigos.

A busca no MEDLINE identificou um total de 47 artigos - todos já devidamente citados no PubMed.

A busca no SciELO identificou 2 artigos.

A busca na biblioteca Cochrane identificou 32 artigos - sendo 1 já citado anteriormente.

A busca no ADOLEC identificou 5 artigos - na totalidade citados anteriormente.

As bases de dados ADOLEC e MEDLINE apresentaram artigos que já haviam sido citados na busca pelo PubMed.

A base de dados PubMed, de um total de 62 artigos totais identificados, apresentou à imposição de critérios de consideração de estudos para revisão - seleção dos estudos - uma amostra de 24.

Nas bases de dados LILACS, SciELO: os artigos não preencheram critério para posterior seleção.

Na biblioteca Cochrane o único artigo que preenchia critério para seleção já fora citado anteriormente.

Verificamos, ainda, as referências bibliográficas citadas pelos estudos relevantes selecionados na busca literária, entretanto, não houve acréscimos literários à amostra final.

Não houve restrição de língua na identificação dos estudos.

5. MÉTODO

Não havia revisão sistemática sobre nosso objetivo temático disponível em publicação nas bases de dados da literatura.

Os 24 estudos primários disponíveis após seleção, foram então avaliados quanto à expressão formal - explicitação de participantes, objetivos, métodos e desfechos. Cabe ressaltar que esta seleção dos estudos para inclusão respeitou a rigidez na metodologia e a utilização de testes estatísticos, a fim de garantir redução de erros sistemáticos e o caráter factível de reprodutibilidade da pesquisa.

Os critérios de inclusão, com este maior investimento no crivo crítico, respeitou a normatização de princípio de tratamento com interferon peguilado nos pacientes com hepatite C recomendado em atual consenso norteador de Strader DB e col.[5]. Os critérios de exclusão impostos, além dos critérios de seleção supracitados, foram presença de síndrome depressiva relevante imediatamente antes do

tratamento, uso de medicação psicoativa pré-tratamento e desaprovação por comitê de ética do centro da pesquisa.

6. DESCRIÇÃO E QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS

A estratégia de seleção dos estudos para revisão sistemática permitiu uma lista de 24 estudos a serem analisados. Dos 24 estudos propostos à inclusão, 5 destes foram definidos para demonstração estatística e exploração de resultados. Não concerniu à nossa revisão a meta-análise destes 5 estudos incluídos.

Os estudos incluídos tiveram amostras populacionais de portadores de hepatite C submetidos ao tratamento com interferon peguilado que variaram de 23 pacientes¹³ a 186 pacientes¹⁴. O tempo do tratamento com interferon que é ditado pela genotipagem do vírus teve 3 estudos no protocolo de 48 semanas^{13,15,16} e 2 estudos no protocolo de 24 semanas^{35,14}.

6.1. ESTUDOS NÃO INCLUÍDOS

Apresentaremos breve descrição de métodos e objetivos para justificativa de estudos excluídos na última avaliação de triagem.

Em Schaefer M. de 2007¹⁷ avaliou-se pacientes psiquiátricos submetidos ao tratamento, o que descaracterizava a amostra populacional de interesse de nossa revisão, que era de pacientes sem patologia psiquiátrica antes do tratamento. Em Dan A.A.¹⁸ houve avaliação no desfecho de índices de qualidade de vida na população em comparação com taxas de morbidade de depressão, o que marcou a análise estatística e desvirtuou o resultado no desfecho. Pár A.¹⁹ é um estudo retrospectivo, que aventa possibilidade de viés de confundimento nas conclusões e não é aceito em nossa revisão. Yu ML avaliou o desfecho depressão como possível efeito adverso do interferon como motivador de interrupção da droga - e ainda é

retrospectivo[20]. Małyszczak K.²¹, apesar de metodologia bem fundamentada, é um resultado preliminar de avaliação, sem publicação disponível de seus resultados posteriores. Dan A.A.²², é estudo que teve como objetivo verificar a associação entre índice que avaliava qualidade de vida *short-form 36 (SF-36) health survey*, depressão induzida pelo interferon e anemia. A análise estatística por se de comparação entre variáveis impediu que incluíssemos o estudo. Constant A.²³ mostra fragilidade na definição clara do desfecho medido usando análise genérica de alterações de humor. Yoshida K.²⁴ contemplou análise estatística comparativa entre polimorfismos genéticos em receptores de interferon, o que modificou o objetivo de nosso interesse. Schaefer M.²⁵ de 2005 tem amostra pequena o que prejudica inferências, além de ter objetivo de avaliação de prevenção de depressão com uso de psicoativos pré-tratamento. Em Raison C.L.²⁶ percebemos o acesso aos sintomas depressivos usando a *Zung Self-Rating Depression Scale (SDS)*, entretanto, estudo foi excluído pois não controlou uso de medicamento antidepressivo pré-tratamento.

Kraus M.R.²⁰ apresenta um artigo com desfecho para eventos neurocognitivos, há uso de medicamento antidepressivo pré-tratamento imediato e usa interferon peguilado e não peguilado na intervenção - sem distinção convincente na avaliação estatística. Raison C.L.²⁸ com artigo que avaliava associação de *clearance* viral e depressão, teve seu estudo excluído por divergência do objetivo ao nosso critério, além de utilizar medicamento antidepressivo em algum momento do tratamento que não exclui, segundo a metodologia, o pré-tratamento imediato (*baseline*). Em Bagheri H.²⁹ não houve utilização de instrumento padronizado para medida do desfecho depressão e houve apenas uma avaliação de 1 mês após início da intervenção. Lang J.P.³⁰ em estudo francês apresenta desvios na

metodologia: sem definição de pacientes que usaram, à intervenção, interferon convencional ou peguilado, além de inclusão de participantes para avaliação após o início da intervenção. Em Shafer A.³¹ perde-se a inclusão, pois objetiva predição de depressão para resposta virológica sustentada. Em Fontana R.J.³² tem-se como objetivo avaliação de disfunção cognitivas, utilizando-se para conclusão do estudo baterias de testes neuropsicológicos, o que amplia o desfecho e não contempla a análise dos dados segundo o nosso tema. Gleason O.C.³³ apresenta-se em exclusão de nossa revisão final, pois permitiu uso de medicamento antidepressivo no pré-tratamento imediato. Em Castera L.³⁴ e Maddock C.³⁵, o objetivo de avaliação do impacto na resposta virológica sustentada relacionada à sintomas psiquiátricos induzidos pelo interferon controlou a análise estatística, orientou a conclusão e exclui o estudo de nossa tabulação.

6.2 ESTUDOS INCLUÍDOS E OS RESULTADOS

Os 7 estudos incluídos para tabulação são descortinados abaixo. Todos, assim como alguns dos estudos excluídos contaram com a utilização do tratamento pareado de interferon peguilado mais a ribavirina em doses preconizadas pelos *guidelines* de forte evidência científica⁵.

Em Quarantini L.C.³⁶, 30 pacientes foram estudados por 24 semanas. Receberam tratamento com interferon convencional previamente e a pesquisa baseia-se no retratamento com interferon peguilado. Após avaliação pré-tratamento inicial, os pacientes tiveram seguimento com 4, 12 e 24 semanas. O instrumento psicométrico utilizado foi o Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) devidamente validado na língua. Houve tratamento estatístico (*Statistical Package for Social Sciences*) e os resultados apontaram para incidência de transtorno depressivo maior em 10%. A taxa encontrada pelo autor pode, segundo o mesmo, ser justificada pela exclusão de

pacientes usuários de drogas ilícitas e pacientes com histórico de depressão.

Lotrich FE³ estudou 23 pacientes eutímicos. Antes da intervenção com interferon aplicou-se uma série de instrumentos: *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I)*; *Neuroticism, Extraversion, Openness-Five Factor Inventory (NEO-FFI)*; *Psychosocial Adjustment to Illness Scale (PAIS)*; *the Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11)*; *the Beck Depression Inventory-II (BDI)*, *the Hospital Anxiety and Depression subscales (HD and HA)*; *and the Symptom Checklist-90 (SCL-90) for subscales related to somatic symptoms (SCL-s)*; *obsession-compulsion (SCL-oc)*; *interpersonal sensitivity (SCL-is)*; *depression (SCL-d)*; *anxiety (SCL-a)*; e *hostility (SCL-h)*. Medidas mensais de BDI, HDS, HAS, and SCL-90 subescalas, SCID-I foram obtidas. Análises estatísticas rígidas foram implementadas. Dos 23 pacientes, 9 desenvolveram transtorno depressivo maior, escore do inventário de depressão de Beck aumentou de 4.6 ± 4.4 no pré-tratamento para 9.7 ± 6.3 após 1 mês ($t=5.4$; $P<.0005$) – onde ressaltou-se a importância da avaliação pré-tratamento via BDI. HADS na sub-escala de depressão (HD) também demonstrou aumento de 2.6 ± 3.2 to 3.9 ± 3.6 ($t=2.9$; $P=.04$). Outra escala para depressão aplicada, a SCL-d apresentou aumento não significativo, segundo autor, de 0.48 ± 5.2 para 0.62 ± 0.42 .

Neri S.⁷, em 2006 é estudo prospectivo que randomizou uma amostra populacional para duas intervenções com interferon peguilado: alfa 2a e alfa 2b, com cegamento no método. O total da população estudada foi de 186 sujeitos. As entrevistas foram mensais e acompanharam os sujeitos por 48 semanas (mais na quarta e oitava semanas pós final do tratamento. O escore de depressão foi avaliado segundo instrumentos psicométricos: *Hamilton Depression Rating Scale for Depression (HAM-D-17 items)* e *Zung Self-Rating Depression Scale (ZSRDS)*, sendo que

posteriormente a *Structured Clinical Interview for DSM-IV axis disorders* foi usada para validação do diagnóstico. Análise estatística rigorosa foi implementada. Os resultados mostraram que 61% dos pacientes de um grupo e 65% do outro grupo (diferença insignificante - $p > 0.05$ entre grupos) apresentavam para ZSRD depressão leve. Entre 12 e 24 semanas, 12 pacientes de um grupo e 10 do outro – sendo total por grupo de 93 sujeitos - desenvolveram depressão maior que mereceu terapia antidepressiva medicamentosa.

Reichenberg A¹³ apresenta estudo bem delineado que avaliou, prospectivamente através de instrumento padronizado e bem validado de medida - *Center for Epidemiological Studies Depression (CES - D)*.

questionnaire, uma amostra de 50 pacientes acompanhados longitudinalmente durante 24 semanas com avaliações sequenciais. As taxas de depressão medidas foram comparadas com as pré-tratamento. Análise estatística permitiu definição de ponto de corte para a nomeação de “possível transtorno depressivo maior” – que guarda alta sensibilidade e especificidade para transtorno depressivo maior pelos critérios da DSM-IV. Após a utilização de tratamento estatístico por modelos logísticos bem adequados, os resultados apresentados foram: 82% (95% intervalo de confiança (IC) 0.72–0.92) dos pacientes submetidos ao tratamento desenvolveram sintomas depressivos graves o bastante para preencher o critério CES-D para “possível transtorno depressivo maior” em algum momento durante o *follow-up*. Pontos frágeis na metodologia seriam o acesso aos sintomas depressivos por um instrumento – e não por diagnóstico psiquiátrico.

Kraus M.R.¹⁸ em 2005 promoveu estudo prospectivo controlado não-randomizado de comparação entre o espectro e a extensão de sintomas depressivos entre um grupo submetido ao tratamento com interferon convencional e

outro grupo submetido ao tratamento com interferon peguilado. Os 109 sujeitos de ambos os grupos foram avaliados prospectivamente durante 24 semanas pelo instrumento bem validado na língua alemã (*Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS*). A disposição analítica final – epidemiologicamente cuidadosa – permitiu a inclusão do artigo, pois pudemos acessar a taxa de morbidade depressiva na população geral do estudo: 40% de casos de depressão clínica relevante, baseada em HADS, durante o mês 3 ao mês 4 de tratamento.

Tabelas - Estudos incluídos

Estudo	Quarantini 2007 [36]
Métodos	Estudo experimental prospectivo
Participantes	30 pacientes com hepatite C
Intervenção	Interferon peguilado + Ribavirina (retratamento)
Instrumento de medida	Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI)
Desfecho	Transtorno depressivo maior
Resultados	Incidência de 10% da amostra inicial

Estudo	Lotrich FE [13]
Métodos	Estudo experimental prospectivo
Participantes	23 pacientes com hepatite C
Intervenção	Interferon peguilado + Ribavirina
Instrumento de medida	Vários instrumentos psicométricos (principais: SCID-I, BDI, HADS)
Desfecho	Transtorno depressivo maior, sintomas depressivos
Resultados	9/23 pacientes = transtorno depressivo maior/ BDI $t=5.4$; $P=0.005$ - aumento/HADS $t=2.9$; $P=0.04$ - aumento/SCL-d 0.62 ± 0.42 - insignificante

Estudo	Neri S [14]
Métodos	Estudo experimental prospectivo
Participantes	186 pacientes com hepatite C
Intervenção	Interferon peguilado (alfa 2a e 2b) + Ribavirina
Instrumento de medida	Vários instrumentos psicométricos (principais:HAMD, ZSRDS, confirmação com SCID-I)
Desfecho	sintomas depressivos
Resultados	ZSRD (peginterferon alfa 2a) = 53%, ZSRD (peginterferon alfa 2b) = 57% com depressão leve. Depressão maior por SCID-I (12/93 grupo alfa 2a e 10/93 grupo alfa 2b)

Estudo	Reichenberg A [15]
Métodos	Estudo experimental prospectivo
Participantes	50 pacientes com hepatite C
Intervenção	Interferon peguilado + Ribavirina
Instrumento de medida	CES-D
Desfecho	sintomas depressivos
Resultados	82% (95% IC 0.72–0.92) possível transtorno depressivo maior

Estudo	Kraus MR [16]
Métodos	Estudo experimental prospectivo
Participantes	109 pacientes com hepatite C
Intervenção	Interferon peguilado ou convencional + Ribavirina
Instrumento de medida	HADS
Desfecho	sintomas depressivos
Resultados	40% de casos de depressão clínica relevante

O primeiro tópico da discussão passa pela constatação, já introduzida na exposição dos critérios de integração dos estudos revisados, da inacessibilidade a artigos que promovessem a utilização de controles ao grupo testado com a intervenção. Pesquisas que implicam em estudos de coorte, controlados, randomizados e duplo-cegos produzem mais peso estatístico.

No levantamento de artigos para nossa revisão houve, no entanto, impossibilidade de trabalho com este tipo de evidência. Razões éticas, a nosso entendimento, perfazem um ambiente em que a utilização de um grupo controle que não estivesse submetido ao tratamento com interferon - que por qualidade de evidência e força de recomendação - muda a história natural da hepatite C, seria má prática clínica. Os pacientes com indicação de terapia tem características que precisam o início: estágio histo-patológico da doença hepática, estabilidade de quadro clínico quanto à descompensações peculiares, critérios hematológicos, entre outros. Se, por ventura, estudo avaliasse prospectivamente grupo submetido à terapia com interferon e controlasse grupo não submetido à terapia com interferon, poderia enquadrar-se em erro sistemático de avaliação de grupos de doentes em estágios distintos de doença, nas quais outras variáveis participariam em mascaramento.

A avaliação de sintomas depressivos pré tratamento visa impedir a observação transversal, onde haveria constatação simultânea da condição de exposição - interferon - e do desfecho - depressão -, o que deixaria em interrogação a antecedência ou sucessão do desfecho.

Um segundo tópico é a terapia antidepressiva. Na seleção e inclusão dos estudos esteve definida a negativa quanto aceitação de estudos que permitissem o uso de substância psicoativa no tempo imediatamente anterior ao tratamento. Psicotrópicos alterariam o *status* do humor e confundiriam a conclusão da pesquisa.

Vale sublinhar que a indicação e uso de terapia medicamentosa antidepressiva na emergência de depressão durante as pesquisas revisadas foi inevitável. Qualquer omissão com relação a esta conduta tornaria o estudo eticamente prejudicado. O uso de antidepressivo nas apresentações de sintomas depressivos durante a submissão ao interferon pode ter reduzido a gravidade da apresentação da sintomatologia depressiva.

Em terceiro, interessante demonstrar a multiplicidade de instrumentos que se propõem a avaliar e quantificar a ocorrência de sintomas depressivos. Comparar os desfechos entre medidas de diferentes instrumentos psicométricos dificulta o julgamento. No entanto, sabe-se que estes instrumentos têm seus estudos de validade e confiabilidade bem estruturados antes de servirem de premissa para critério científico de medida de depressão.

Por último, o resultado da revisão aponta para uma constatação semelhante ao uso do interferon convencional - não peguilado³⁷⁻⁴⁰. Sintomas depressivos parecem mais prevalentes nos pacientes com hepatite C submetidos ao tratamento tanto com interferon convencional quanto o peguilado.

8. CONCLUSÕES

8.1 IMPLICAÇÕES PARA PRÁTICA CLÍNICA

A revisão sistemática conclui que o uso de interferon peguilado no tratamento de pacientes portadores de hepatite C parece realmente aumentar as medidas de morbidade de sintomas depressivos. Esta conclusão deve servir de base para um acompanhamento clínico freqüente para queixas depressivas durante o tratamento, além de indicar o benefício da utilização de instrumentos psicométricos em medida imediata anterior e em follow-up subsequente. Esta orientação pode, na medida em que a eclosão de sintomas depressivos interfere

na ideal aderência a terapia, aumentar o êxito no cuidado do paciente portador de hepatite C.

8.2 IMPLICAÇÕES PARA PESQUISA

Estudos em outras populações de outros centros e com maior casuística poderiam instituir com melhor nível de evidência a verificação do incremento na incidência de sintomas depressivos na população portadora de hepatite C submetida ao tratamento com interferon peguilado.

REFERÊNCIAS

1. Marcellin P. Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease. *J Hepatol.* 1999;31(Suppl 1):9-16.
2. Strader DB, Seeff LB. The natural history of chronic hepatitis C infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1996;8(4):324-8.
3. Seeff LB, Hoofnagle JH. National Institutes of Health Consensus Development Conference: management of hepatitis C: 2002. *Hepatology.* 2002;36(5 Suppl 1):S1-2.
4. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Diodati G, Tremolada F, Nevens F, Almasio P, Solinas A, Brouwer JT, Thomas H, Realdi G, Corrocher R, Schalm SW. Effectiveness of interferon alfa on incidence of hepatocellular carcinoma and decompensation in cirrhosis type C. European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *J Hepatol.* 1997;27(1):201-5.
5. Doris B Strader, Teresa Wright, David L Thomas, Leonard B Seeff. AASLD guideline: Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology.* 2004;39:1147.
6. Reddy KR, Wright TL, Pockros PJ, Shiffman M, Everson G, Reindollar R, Fried MW, Purdum PP 3rd, Jensen D, Smith C, Lee WM, Boyer TD, Lin A, Pedder S, DePamphilis J. Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon alpha-2a compared with

- interferon alpha-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2001;33(2):433-8.
7. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001;358(9286):958-65.
 8. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL Jr, Haussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347(13):975-82.
 9. Horsman Y. Interferon-induced depression in chronic hepatitis C. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2006;58:711-713.
 10. Asnis GM, Garza R. Interferon-Induced Depression in Chronic Hepatitis C: A review of its prevalence, risk factors, biology, and treatment approaches. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40:322-335.
 11. Guadagnino V, Trotta MP, Carioti J, Caroleo B, Antinori A. Does depression symptomatology affect medication compliance during the first weeks of anti-HCV therapy in intravenous drug users? *Dig Liver Dis*. 2006;38(2):119-24.
 12. Scaroli A, Pozzi M, Bellia V, Apale PG, Santamaria T, Bordoni A, Redaelli A, Avolio P, Parravicini P, Pioltelli L, Roffi A. Interferon-induced depression: prevalence and management. *Digestive and Liver Disease*. 2005;37:102-107.
 13. Lotrich FE; Rabinovitz M; Gironde P; Pollock BG. Depression following pegylated interferon-alpha: characteristics and vulnerability. *J Psychosom Res*. 2007;63(2):131-5.
 14. Neri S; Pulvirenti D; Bertino G. Psychiatric symptoms induced by antiviral therapy in chronic hepatitis C: comparison between interferon-alpha-2a and interferon-alpha-2b. *Clin Drug Investig*. 2006;26(11):655-62.
 15. Reichenberg A, Gorman JM, Dieterich DT. Interferon-induced depression and cognitive impairment in hepatitis C virus patients: a 72 week prospective study. *AIDS*. 2005;19 Suppl 3:S174-8.
 16. Kraus MR, Schäfer A, Csef H, Scheurlen M. Psychiatric side effects of pegylated interferon alfa-2b as compared to conventional interferon alfa-2b in patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2005;11(12):1769-74.
 17. Schaefer M, Hinzpeter A, Mohmand A, Janssen G, Pich M, Schwaiger M, Sarkar R, Friebe A, Heinz A, Kluschke M, Ziemer M, Gutsche J, Weich V, Halangk J, Berg T. Hepatitis C treatment in "difficult-to-treat" psychiatric patients with pegylated interferon-alpha and ribavirin: Response and psychiatric side effects. *Hepatology*. 2007;46(4):991-998.
 18. Dan AA, Crone C, Wise TN, Martin LM, Ramsey L, Magee S, Sjogren R, Ong JP, Younossi ZM. Anger experiences among hepatitis C patients: relationship to depressive symptoms and health-related quality of life. *Psychosomatics*. 2007;48(3):223-9.
 19. Pár A, Tornai I, Szalay F. Experiences in antiviral treatment of chronic viral hepatitis B and C in Hungary (1998-2004). *Orv Hetil*. 2007;148(18):819-26.
 20. Yu ML, Dai CY, Lee LP, Hsieh MY, Hou NJ, Huang JF, Lin ZY, Chen SC, Hsieh MY, Wang LY, Chang WY, Chuang WL.. Outcome of chronic hepatitis C patients who required early termination of pegylated

interferon-alpha plus ribavirin combination therapy. *Antivir Ther.* 2006;11(8):1015-9.

21. Małyszczak K, Inglot M, Pawłowski T, Czarnecki M, Rymer W, Andrzej K. Depressive symptoms during treatment with interferon alpha for HCV infection--preliminary report. *Psychiatr Pol.* 2006;40(4):799-808.
22. Dan AA, Martin LM, Crone C, Ong JP, Farmer DW, Wise T, Robbins SC, Younossi ZM. Depression, anemia and health-related quality of life in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2006;44(3):491-8.
23. Constant A, Castera L, Dantzer R, Couzigou P, de Ledinghen V, Demotes-Mainard J, Henry C. Mood alterations during interferon-alfa therapy in patients with chronic hepatitis C: evidence for an overlap between manic/hypomanic and depressive symptoms. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(8):1050-7.
24. Yoshida K, Alagbe O, Wang X, Woolwine B, Thornbury M, Raison CL, Miller AH. Promoter polymorphisms of the interferon-alpha receptor gene and development of Interferon-induced depressive symptoms in patients with chronic hepatitis C: preliminary findings. *Neuropsychobiology.* 2005;52(2):55-61.
25. Schaefer M, Schwaiger M, Garkisch AS, Pich M, Hinzpeter A, Uebelhack R, Heinz A, van Boemmel F, Berg T. Prevention of interferon-alpha associated depression in psychiatric risk patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2005;42(6):793-8.
26. Raison CL, Borisov AS, Broadwell SD, Capuron L, Woolwine BJ, Jacobson IM, Nemeroff CB, Miller AH. Depression during pegylated interferon-alpha plus ribavirin therapy: prevalence and prediction. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(1):41-8.
27. Kraus MR, Schäfer A, Wissmann S, Reimer P, Scheurlen M. Neurocognitive changes in patients with hepatitis C receiving interferon alfa-2b and ribavirin. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;77(1):90-100.
28. Raison CL, Broadwell SD, Borisov AS, Manatunga AK, Capuron L, Woolwine BJ, Jacobson IM, Nemeroff CB, Miller AH. Depressive symptoms and viral clearance in patients receiving interferon-alpha and ribavirin for hepatitis C. *Brain Behav Immun.* 2005;19(1):23-7.
29. Bagheri H, Fouladi A, Barange K, Lapeyre-Mestre M, Payen JL, Montastruc JL, Vinel JP. Follow-up of adverse drug reactions from peginterferon alfa-2b-ribavirin therapy. *Pharmacotherapy.* 2004;24(11):1546-53.
30. Lang JP, Michel L, Halleguen O. Treatment of affective disorder in hepatitis C. A prospective study in 50 patients. *Ann Med Interne (Paris).* 2002;153(7 Suppl):2S22-30.
31. Schäfer A, Scheurlen M, Weissbrich B, Schöttker K, Kraus MR. Sustained virological response in the antiviral therapy of chronic hepatitis C: is there a predictive value of interferon-induced depression? *Chemotherapy.* 2007;53(4):292-9.
32. Fontana RJ, Bieliauskas LA, Lindsay KL, Back-Madruga C, Wright EC, Snow KK, Lok AS, Kronfol Z, Padmanabhan L; HALT-C Trial Group. Cognitive function does not worsen during pegylated interferon and ribavirin retreatment of chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2007;45(5):1154-63.
33. Gleason OC, Fucci JC, Yates WR, Philipsen MA. Preventing relapse of major depression during interferon-alpha therapy for hepatitis C--A pilot study. *Dig Dis Sci.* 2007;52(10):2557-63.
34. Castera L, Constant A, Henry C, Champbenoit P, Bernard PH, De Ledinghen V, Demotes-Mainard J, Couzigou P. Impact on adherence and sustained virological response of psychiatric side effects during peginterferon and ribavirin therapy for

- chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(8):1223-30.
35. Maddock C, Landau S, Barry K, Maulayah P, Hotopf M, Cleare AJ, Norris S, Pariante CM. Psychopathological symptoms during interferon-alpha and ribavirin treatment: effects on virologic response. *Mol Psychiatry.* 2005;10(4):332-3.
36. Quarantini LC, Bressan RA, Galvão A, Batista-Neves S, Paraná R, Miranda-Scippa A. Incidence of psychiatric side effects during pegylated interferon - alpha retreatment in nonresponder hepatitis C virus-infected patients. *Liver Int.* 2007;27(8):1098-102.
37. Miyaoka H, Otsubo T, Kamijima K. Depression from interferon therapy in patients with hepatitis C [letter]. *Am J Psychiatry.* 1999;156:1120.
38. Hauser P, Khosla J, Aurora H, et al. A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon-induced major depressive disorder in patients with hepatitis C. *Mol Psychiatry.* 2002;7:942-947.
39. Bonaccorso S, Marino V, Biondi M, et al. Depression induced by treatment with interferon-alpha in patients affected by hepatitis C virus. *J Affect Disord.* 2002;72:237-241.
40. Horikawa N, Yamazaki T, Izumi N, et al. Incidence and clinical course of major depression in patients with chronic hepatitis type C undergoing interferon-alpha therapy: a prospective study. *Gen Hosp Psychiatry.* 2003;25:34-38.

DOENÇA DE HUNTINGTON DE INÍCIO PRECOCE: RELATO DE CASO

HUNTINGTON'S DISEASE OF PRECOCIOUS BEGINNING : CASE REPORT

Fabíola Rachid Malfetano¹, Soniza Vieira Alves Leon²

RESUMO

A Doença de Huntington (DH) é uma condição heredo-degenerativa que acomete o sistema nervoso levando a deterioração progressiva das funções motora e mental. O presente trabalho objetiva descrever as características clínicas da Doença de Huntington de início precoce, bem como discutir as síndromes neurológicas e a investigação genética que levou ao diagnóstico. O caso em questão é de um paciente do sexo masculino que apresentou os primeiros sintomas aos dois anos de idade, caracterizados por movimentos corêicos, evolução com declínio cognitivo e progressiva tetraparesia espástica. Atualmente com 24 anos, apresenta crises epiléticas de difícil controle, demência e tetraplegia espástica. Após realização de estudo molecular firmou-se diagnóstico definitivo de Doença de Huntington com a detecção do gen IT-15 da huntingtina no cromossomo quatro. A influência do sexo na transmissibilidade da doença e o maior número de repetições do trinucleotídeo CAG como fator determinante principal da hereditariedade em relação à idade de início da doença foi constatado nesse caso, cuja herança foi paterna. A DH depende do estudo molecular para diagnóstico definitivo. O relato desse caso corrobora a correlação direta da precocidade de surgimento dos sintomas quando a transmissão é paterna e a associação com maior número de repetições do trinucleotídeo. O aconselhamento genético deve ser feito nas famílias de risco.

Palavras-chave: Doença de Huntington, genética.

ABSTRACT

Huntington's disease (HD) is a heredo-degenerative condition that affects nervous system leading to progressive deterioration of mental and motor functions. This paper aims to describe clinical features of early onset Huntington's disease, as well as discuss neurological syndromes and genetic research that led to the diagnosis. The case in question is a male patient who presented the first symptoms about 2 years old, characterized by choreiforms movements and progression until cognitive impairment and spastic tetraparesis. Currently with 24 years, presents drug resistance epilepsy, dementia and spastic quadriplegia. After finishing molecular study signed up definitive diagnosis of Huntington's disease by gene detection IT-15 of huntingtina, on chromosome four. Gender influence in transmission of this disease and the greatest number of repetitions of CAG trinucleotide as main determining factor of heredity in relation to age of disease onset was found in this case, which was paternal inheritance. Huntington disease depends on molecular study for definitive diagnosis. The story of this case confirms direct correlation of the early-onset symptoms when the transmission is paternal and its association with the largest number of trinucleotide repetitions. Genetic counseling should be done in families at risk.

Key words: Huntington Disease, genetic.

¹Médica do Serviço de Neurologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Rio de Janeiro, Brasil.

²Professora adjunta da disciplina de Neurologia e Docente Permanente do Programa de Pós-Graduação em Neurologia da UNIRIO.

Endereço para correspondência: Prof^a. Dr^a. Soniza Vieira Alves-Leon - Hospital Universitário Gafrée e Guinlle - Rua Mariz e Barros, 775 - Rio de Janeiro (RJ), Brasil. E-mail: sonizavleon@globo.com

INTRODUÇÃO

A Doença de Huntington (DH), ou Coréia de Huntington foi descrita por George Huntington em 1872¹. É uma doença neurodegenerativa, hereditária autossômica dominante com penetrância completa²; esta característica genética faz com que ela acometa com igual frequência ambos os sexos¹. O fenótipo aparece em todas as gerações e toda pessoa afetada tem um genitor afetado^{3,4}. Seu início costuma ocorrer entre os 20 e 50 anos de idade, embora 5% dos pacientes tenham menos de 20 anos e a duração da doença varia de 15 até 30 anos². O gene responsável pela DH foi localizado na zona terminal do braço curto do cromossomo quatro (4p 16.3), e este gene anormal apresenta seqüências extras de repetição do trinucleotídeo CAG. Esta mutação resulta numa expansão na região N-terminal da proteína huntingtina e leva a uma degeneração neuronal que afeta predominantemente os neurônios de projeção médio-espinhais nos núcleos putamen e caudado^{5,6}. Indivíduos saudáveis possuem de 11 a 34 repetições, enquanto que nos indivíduos doentes detecta-se de 37 a 220 repetições do trinucleotídeo.

Os mecanismos bioquímicos e fisiopatológicos da DH ainda são motivo de pesquisa, e a forma pela qual a expansão de poliglutamina causa a morte neuronal não está completamente elucidada. Trabalhos recentes sugerem que interações anômalas com proteínas que contém pequenas extensões de poliglutamina, tal como a proteína ligante CREB, interferem na transcrição genética necessária para a sobrevivência da célula^{5,6}. Constata-se, porém, que as concentrações do ácido gama-amino-butírico (GABA), sua enzima de síntese, a GABA acetil descarboxilase, a acetil-colina e acetil transferase estão reduzidas nos gânglios da base, com manutenção normal das concentrações de dopamina. As alterações bioquímicas sugerem subatividade relativa dos circuitos gabaérgicos e

colinérgicos com uma hiperatividade relativa dos circuitos dopaminérgicos.

Os estudos por imagem mostram tanto atrofia cortical quanto subcortical e perda marcante do volume dos núcleos caudados, produzindo dilatação focal dos cornos frontais dos ventrículos laterais². Esta alteração pode ser assimétrica quando comparamos os volumes de perda neuronal nos núcleos estriados da direita e esquerda nos indivíduos com DH^{4,6}.

O achado neuropatológico mais evidente é a marcada atrofia dos núcleos da base², particularmente o estriado, embora a atrofia do tronco e do cerebelo seja comum. Este fenômeno parece depender da estimulação prolongada dos receptores de aminoácidos excitatórios, e entre os mais comuns identificados no sistema nervoso central (SNC), estão o glutamato e N-metil-D-aspartato (NMDA)¹.

Clinicamente, a doença é composta por uma tríade – coréia, declínio cognitivo e história familiar positiva³. A instalação do quadro clínico é gradual, tendo início pelas manifestações hipercinéticas que a princípio são pouco evidentes. Nos estágios mais avançados, os movimentos coreicos podem assumir o aspecto coreoatetótico. A fala é disártrica, frequentemente ocorrem careteamentos. Pode existir também disfagia, instabilidade postural, ataxia, mioclônus e distonias. O quadro mental exterioriza-se por ansiedade ou irritabilidade acompanhando-se de delírios e alucinações, gerando, com o passar do tempo um quadro demencial. Crises convulsivas e tremores podem ocorrer no decurso da doença, principalmente quanto mais precoce ela surgir.

Dos exames complementares considera-se de relevância o eletroencefalograma (EEG), exames de neuroimagem como tomografia computadorizada (TC) de crânio e ressonância nuclear magnética (RNM). A testagem neuropsicológica é útil no diagnóstico precoce. A doença é incurável e o tratamento é puramente sintomático, baseando-se no uso de neurolépticos

para controle da coréia e da psicose, associado a anticonvulsivantes no caso de crises convulsivas, além de drogas para diminuir a espasticidade e analgésicos. O aconselhamento genético deve sempre ser considerado por tratar-se de uma doença de característica autossômica dominante, com porcentagem de transmissibilidade de 50% em cada geração.

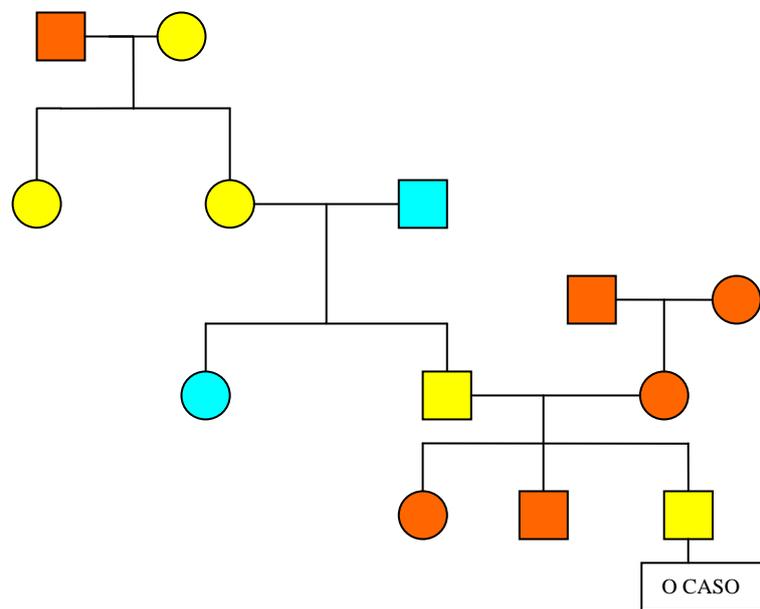
O objetivo desse trabalho é descrever as características clínicas da Doença de Huntington de início precoce a partir de relato de caso acompanhado pelos autores e a investigação genética que levou ao diagnóstico, comentando as novas formas de tratamento estudadas até o presente momento.

RELATO DO CASO

Paciente masculino, 24 anos de idade, afro-brasileiro, apresentou aos 20 dias de nascido bronquiolite e parada cárdio-respiratória revertida em segundos. Evoluiu com desenvolvimento neuropsicomotor normal até 2 anos de idade, quando passou a apresentar movimentos involuntários de membro superior esquerdo diagnosticados como coreoatetose. Aos dois anos iniciou quadro de disfonia e disfagia. Aos 6-7 anos, surgiu dificuldade para deambular e a progressiva diminuição da força muscular nos quatro membros foi associada a grave espasticidade e tremores. Nesse período apresentava-se irritadiço no colégio sendo fornecida orientação familiar para acompanhamento com Psicólogo. Aos 18 anos (cursando a 7ª série do ensino fundamental), apresentou o primeiro episódio de crise convulsiva tônico-clônica generalizada (TCG) que foi inteiramente controlada com droga antiepiléptica (DAE) por 3 anos. Já apresentava então declínio cognitivo progressivo. Evoluiu em seguida com crises epiléticas recorrentes, dos tipos TCG e mioclonicas. A progressão do déficit motor foi associada a disfagia e emagrecimento importante, retração tendínea e grave

espasticidade. Nessa época passou a usar cadeira de rodas sendo necessária a construção de órteses para extensão dos cotovelos em virtude do grave grau de restrição e imobilidade. A história patológica progressa inclui infecções respiratórias de repetição. Na história fisiológica, registro de parto prematuro (8 meses), pesando 2.600 g e medindo 37 cm. Pré-natal completo, normal. Na história familiar há relato de pai ter falecido com doença neurológica, avô paterno com alteração de voz e tia paterna com diagnóstico de esquizofrenia (Figura 1). Mora em local com boas condições de higiene e recebe suporte da mãe para todas as atividades necessárias.

Figura 1: Heredograma mostrando os casos na família com doença neurológica, os indivíduos sabidamente saudáveis e os casos em que não foi possível a confirmação de doença neurológica ou da falta de outra condição mórbida

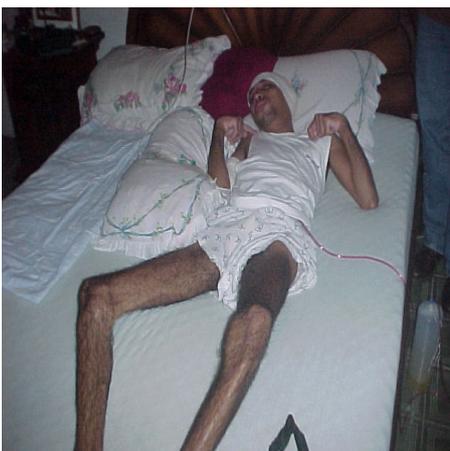


Legenda:

- Indivíduos saudáveis
- Pacientes com quadro neurológico na família
- Indivíduos com quadro indefinido

O exame clínico mostrava paciente anictérico, acionótico, normotenso, hipotérmico (33° C), emagrecido (35,2 kg). Ritmo cardíaco regular em dois tempos, bulhas normofonéticas, sem sopros. Murmúrio vesicular diminuído em bases, roncos difusos, Frequência respiratória de 20 irpm. O exame neurológico mostrou paciente vigil, restrito a cadeira de rodas, emitindo alguns sons e compreendendo comandos simples. Orientação temporal e pessoal comprometidas e déficit cognitivo grave. Quadro pseudo-bulbar, com riso imotivado, parecendo reconhecer familiares. Os sons que emite são nasalados, apresenta diminuição do reflexo nauseoso e disfagia. Tetraparesia espástica, com atrofia muscular de desuso nos quatro membros, sinal de Babinski bilateral, reflexos ósteotendíneos hiperativos (++++/++++), exame de sensibilidade e coordenação motora comprometidos pelos déficits motor e cognitivo. Presença de movimentos involuntários de membros superiores do tipo coreiformes.

Figura 2: Paciente restrito ao leito com tetraparesia espástica e postura de flexão do antebraço sobre o braço, espasticidade, retração tendínea e sinal de Babinski



Os exames complementares revelaram hemograma e bioquímica normais. Em 1995 realizou o primeiro exame de Ressonância Nuclear Magnética (RNM) de encéfalo que mostrou áreas de hipersinal em T2 e DP sem

representação em T1, antes e após injeção de contraste, nos núcleos lentiformes e cabeças dos caudados, de aspecto simétrico bilateral, associada à dilatação ventricular ex-vácuo e atrofia cortical difusa (Figura 3); no mesmo ano, a RNM com espectroscopia mostrou piora da atrofia cortical e discreta diminuição de N acetil aspartato, com aumento da colina; a RNM de coluna foi normal; o Eletroencefalograma no ano de 2000 mostrava pontas e ondas agudas, de baixas voltagens difusas ou nas regiões temporais, ativadas pelo sono e paroxismo único de pontas e polipontas de baixa voltagem, difuso, ativado pela hiperpnéia; o exame do líquido céfalorraqueano foi normal; a eletroneuromiografia (ENMG) mostrava comprometimento de 1° neurônio motor; as dosagens séricas de amônia, lactato, sódio, potássio, cobre, ceruloplasmina, CPK, aldolase e eletroforese de proteínas foram normais; a biópsia muscular do bíceps braquial revelou splint de fibras discretas, hipertrofia de fibras discretas e reação inflamatória ausente, concluindo por alteração muscular de padrão neurogênico. Estudo molecular mostrou presença da expansão do trinucleotídeo CAG no IT – 15 da Doença de Huntington (gene da huntingtina).

Figura 4: RNM de 1995 mostrando atrofia de núcleos caudados e aumento dos sulcos corticais de convexidade

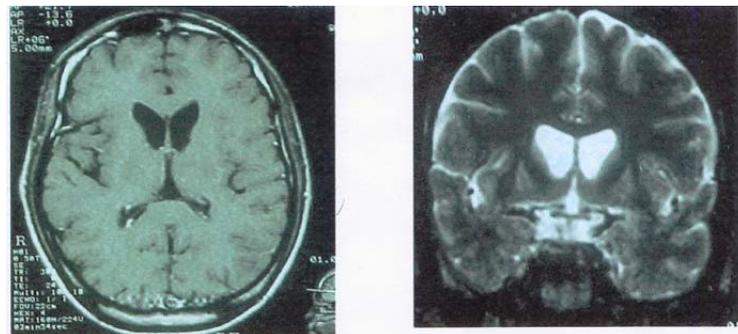
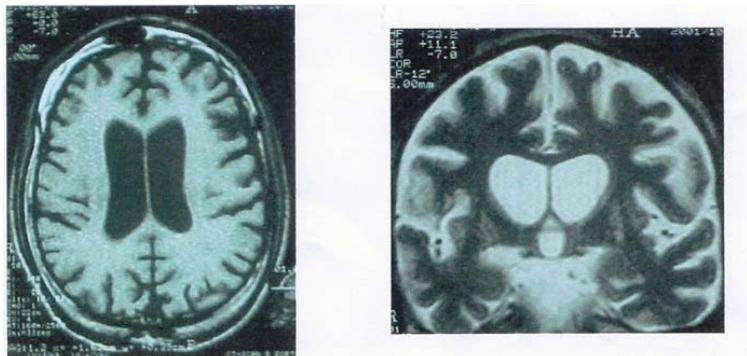


Figura 5: RNM de 2001 mostrando acentuação da atrofia de núcleos caudados e piora significativa do aumento dos sulcos corticais de convexidade associada a dilatação ventricular com hidrocefalia ex-vácuo



O tratamento foi baseado na utilização de medidas de suporte clínico e nutricional e controle medicamentoso das crises convulsivas. O paciente foi submetido à gastrostomia pois se apresentava extremamente emagrecido. Foi iniciado acompanhamento multidisciplinar com psicólogos, fisioterapeutas, nutricionistas e clínicos gerais além do neurologista. O controle das crises convulsivas ocorreu com a utilização do esquema terapêutico que incluiu associação de clonazepan 6 mg/dia, ácido valpróico 2 gramas/dia e fenitoína 300 mg/ dia. Para o quadro mental e irritabilidade foi usado Periciazina.

DISCUSSÃO

A DH acomete preferencialmente indivíduos entre 20 e 50 anos de idade, porém em 3 a 16 % dos casos o início dos sintomas surge mais precocemente, afetando pacientes com menos de 20 anos, o que caracteriza a forma infanto-juvenil da Doença de Huntington, também denominada de Variante Westphal ou rígido-acinética. Esta tem um curso mais fulminante, incluindo convulsões, ataxia, demência e coréia⁴. Desta mesma forma, a doença pode existir em indivíduos com 60 anos ou mais - a chamada DH da terceira idade. Estas

formas são consideradas os extremos da curva de distribuição da idade de início desta enfermidade.

As formas jovens correlacionam-se com a transmissibilidade paterna da doença e isso é verificado no presente caso por meio história familiar e da construção do heredograma. Como em outras desordens de expansão repetida do trinucleotídeo CAG, a DH mostra uma relação inversa entre o tamanho da repetição e a idade de surgimento dos primeiros sintomas. Esta correlação influencia mais fortemente o marco inicial da doença em comparação a influência do sexo. Quando a herança de duas gerações é levada em conta, a idade de início mais precoce é vista nos casos em que a DH é herdada do pai através da mãe, e a idade mais alta de início é vista em pacientes que herdaram a DH da mãe através do avô. O nosso caso mostra a provável transmissão paterna e corrobora a associação da influência do sexo como modificador da idade de início da DH.

A diversidade de sintomas da DH associado ao seu início gradual torna difícil a determinação da idade precisa de seu surgimento, existindo geralmente um hiato de aproximadamente 8 anos entre a idade de início da doença e a idade do diagnóstico. No presente relato, descrevemos o início da doença por volta dos 2 anos, porém o diagnóstico de certeza firmou-se somente aos 22 anos por meio do estudo genético, 20 anos após o início dos primeiros sinais e sintomas neurológicos. A suspeição clínica de DH ocorreu entre os 6 -7 anos de idade. Como nem todos os indivíduos com fenótipo de DH possuem alteração genética característica, é recomendável que os casos suspeitos sejam submetidos a teste genético comprobatório. Estudo envolvendo pacientes da Alemanha, Áustria e Suíça submetidos a testagem molecular para DH verificou concordância de mais de 60% entre a suspeição clínica e o diagnóstico molecular⁸.

A descoberta do gene da DH - IT-15 – gene da huntingtina, e da mutação subjacente, levou rapidamente ao desenvolvimento de testes moleculares capazes de confirmar o diagnóstico em pacientes afetados e identificar portadores entre os indivíduos de risco 8-9. Este gene, segundo vários estudos, tem sido encontrado apenas em pacientes com DH e não em indivíduos afetados por outras condições bioquímicas ou psiquiátricas. Neste paciente identificamos este gene-específico, o IT-15, o que estreita ainda mais o espectro de diagnóstico diferencial.

Embora não tendo feito parte da terapêutica instituída no presente caso, é importante ressaltar que recentes pesquisas incluem o transplante de células do núcleo estriado de fetos saudáveis para indivíduos com DH, bem como o uso da minociclina, prometendo retardar a progressão da doença e aumentar a sobrevivência em até 14% dos modelos experimentais em ratos com DH, como no caso da segunda opção terapêutica descrita.

Neurônios fetais transplantados para pacientes com DH parecem ser capazes de substituir os neurônios perdidos, reconstituindo circuitos neuronais e proporcionando benefícios clínicos. Hauser e cols. (2001), em estudo piloto realizado com 7 pacientes transplantados mostraram bom desenvolvimento do enxerto de neurônios fetais mas complicações pós-operatórias imediatas e tardias obrigaram a revisão dos critérios de inclusão de pacientes com DH para transplante¹³. Não foi evidenciado nenhum tipo de reação de rejeição imune ou expressão anormal da proteína huntingtina mutante dentro dos autoenxertos fetais, o que leva a crer que o processo de doença parece não afetar os enxertos¹³.

A minociclina é uma droga nova em estudo, testada em indivíduos com DH, por

apresenta efeito protetor de células de medula espinhal *in vitro*, contra a excitotoxicidade no NMDA. A minociclina é uma tetraciclina de segunda geração usada para tratamento prolongado da acne e atravessa a barreira hemato-encefálica inibindo a caspase-1 (expressão genética mutante dominante em ratos transgênicos com DH). Bonelei e cols (2002), mostraram que a minociclina retardou a progressão da doença e aumentou a sobrevivência dos ratos com DH. Além disso, ela previne a neurotoxicidade no NMDA dos neurônios de culturas da medula espinhal. Os critérios para a medida da melhora nesses estudos foram avaliados pela escala UHDRS (Unified Huntington Disease Ratio Scale), e seus resultados pareceram garantir futuramente um estudo duplo-cego placebo controlado a respeito do uso desta substância para tratamento da DH.

CONCLUSÃO

A Doença de Huntington é uma doença hereditária e de grande complexidade diagnóstica por depender de inúmeros exames para diagnóstico diferencial com outras patologias hereditárias. O método diagnóstico definitivo é o estudo genético para detectar a presença de repetições do trinucleotídeo CAG no cromossomo 4p, embora exames complementares de imagem associados ao quadro clínico sejam de grande valor preditivo para o diagnóstico correto. A associação entre forma precoce de DH por transmissão paterna e maior número de repetições do trinucleotídeo foi confirmada nas características desse caso. A testagem genética pré-natal é permitida em indivíduos com história familiar para DH, mas é pouco realizada. A forma precoce é rara e o relato de caso desse paciente chama a atenção para essa possibilidade diagnóstica em crianças com síndromes coréicas ainda sem déficit cognitivo ou manifestações piramidais e cerebelares.

REFERÊNCIAS

1. Seneca S, fagnart D, Keymolen K, Lissens W, Hasaerts D, Debulpaep S, Desprechins B, Liebaers I, De Meirleir L. Early onset Huntington Disease: a neuronal degeneration syndrome. *Eur J Pediatr.* 2004;12:717-21.
2. Andresen JM, Gayán J, Djoussé L, Roberts S, Brocklebank D, Cherny SS, US-Venezuela Collaborative Research Group, HD MAPS Collaborative Research Group, Cardon LR, Gusella JF, MacDonald ME, Myers RH, Housman DE, Wexler NS. The relationship between CAG repeat length and age of onset differs for Huntington's disease patients with juvenile onset or adult onset. *Ann Hum Genet.* 2007;71:295-301.
3. Grove M, Vosattel JP, Mazzoni P, Marder K. Huntington Disease. *Sci Aging Knowledge Environ.* 2003;43:dn3.
4. Gonzalez-Alegre P, Afifi AK. Clinical characteristics of childhood-onset (juvenile) Huntington disease: report of 12 patients and review of the literature. *J Child Neurol.* 2006;21:223-9.
5. Langbehn DR, Brinkman RR, Falush D, Paulsen JS, Hayden MR, International Huntington's Disease Collaborative Group. A new model for prediction of the age of onset and penetrance for Huntington's disease based on CAG length. *Clin Genet.* 2004; 65:267-77.
6. Geevasinga N, Richards FH, Jones KJ, Ryan MM. Juvenile Huntington disease. *J Paediatr Child Health.* 2006;42:552-4.
7. Huntington Study Group PHAROS Investigators. At risk for Huntington disease: The PHAROS (Prospective Huntington At Risk Observational Study) cohort enrolled. *Arch Neurol.* 2006;63(7):991-6.
8. Kievit AM, Losekoot M, Zwinderman K. Predictability of age at onset in Huntington Disease in the dutch population. *Neurology.* 2002;81(4):251-9.
9. Nance MA, Hagen-Mathias V, Breningstall G. Analysis of a very large trinucleotide repeat in a patient with juvenile Huntinton Disease. *Neurology.* 1999;52(2):392-4.

GINKGO BILOBA E DISTÚRBIOS DE MEMÓRIA: REVISÃO SISTEMÁTICA

GINKGO BILOBA AND MEMORY DISTURBANCES: SISTEMATIC REVIEW

Aureo do Carmo Filho¹, Max Kopti Fakoury², Wallace Carneiro Machado Junior³,
Fernando Raphael de Almeida Ferry⁴

RESUMO

Com o envelhecimento da população, os distúrbios de memória tornaram-se patologias freqüentes. Exceção feita a uma minoria dos casos, cujas causas são reversíveis, estas doenças possuem prognóstico desanimador, curso inexorável e opções terapêuticas muito limitadas. Como em muitas doenças com essas características, grande parte dos pacientes recorre a tratamentos alternativos à Medicina baseada em evidências. O medicamento fitoterápico mais freqüentemente utilizado para este fim é o extrato seco de Ginkgo biloba (GB). Suas ações antioxidantes, antiagregantes e vasodilatadoras têm encorajado diversos profissionais a utilizarem-no neste tratamento, porém, não há registros convincentes da eficácia desta substância com esta finalidade. Apresentamos aqui uma revisão sistemática da literatura dos últimos 10 anos sobre esta controversa questão. Embora tenhamos obtido poucos ensaios controlados sobre o tema, há evidências suficientes para não se indicar o uso da droga com a finalidade de tratar e/ou prevenir distúrbios de memória.

Palavras-chave: Distúrbios de memória, Ginkgo-biloba, Fitoterapia.

ABSTRACT

Memory disorders have become frequent diseases, since people ageing. Excluding a small number of cases, whose causes are reversible, these diseases have a poor prognosis, inexorable course and limited therapeutic options. Like other diseases with its characteristics, a considerable number of patients turn to alternative medicine treatments. The most used phytotherapeutic medicine for this purpose is Ginkgo biloba extract. Its antioxidant, antiagregant and vasodilator properties have been encouraged a lot of physicians to use it for these purposes, but there are no convincingly proofs about its efficacy. Here we present a systematic review of the literature in the last ten years about this controversial topic. Although the small number of controlled assays about this matter, there are sufficient evidence not to recommend this drug for the treatment and/or prevention of memory disorders.

Key words: Memory disorders, Ginkgo-biloba, Fitotherapy.

¹Médico, Especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, Pós-graduado em Geriatria pela Universidade Aberta da Terceira Idade (UnATI / UERJ).

²Médico, Pós-graduado em Geriatria pela Universidade Aberta da Terceira Idade (UnATI / UERJ).

³Médico, Especialista em Medicina de Família e Comunidade, Pós-graduado em Geriatria pela Universidade Aberta da Terceira Idade, médico do Núcleo de Atenção ao Idoso da Universidade Aberta da Terceira Idade (UnATI / UERJ).

⁴Médico, Doutor pela Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Professor Adjunto IV de Clínica Médica do Departamento de Medicina Geral (DEMEG) da Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Professor orientador do Programa de Pós-Graduação (Mestrado) em Neurologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro.

Endereço para correspondência: Aureo do Carmo Filho - Rua Siqueira Campos, 43/916, Copacabana - Rio de Janeiro (RJ). E-mail: aureocf@gmail.com

INTRODUÇÃO

Ginkgo biloba (GB) é uma árvore nativa da China, considerada por Charles Darwin um “fóssil vivo”. É um símbolo de paz e longevidade, por ter sobrevivido às explosões atômicas de Hiroshima na Segunda Guerra Mundial¹. A árvore pode sobreviver por 1000 anos e chegar a 30 metros de altura. É uma das espécies vegetais mais antigas do mundo, com relatos de prescrição de chás das folhas da árvore para fins medicinais que datam de 1436 AD durante a dinastia Ming². Preparações medicamentosas derivadas desta estão entre os medicamentos fitoterápicos mais prescritos no mundo, sendo utilizadas para uma série de doenças como problemas de concentração, tonteiros, zumbidos, cefaléias e particularmente, distúrbios cognitivos².

Laboratórios farmacêuticos do mundo inteiro afirmam que o extrato de GB pode aumentar a concentração, melhorar a memória e aliviar sintomas de demência. Porém, faltam estudos clínicos controlados que comprovem tal suposição. Mesmo com a carência de evidências científicas, cerca de 240 bilhões de dólares em produtos derivados do GB são vendidos nos Estados Unidos da América anualmente².

O extrato de GB, denominado EGb761, contém porcentagens específicas de glicosídeos de ginkgoflavonas (24%) e terpenóides (6%), entre estes últimos os bilobalídeos e os ginkgolídeos A, B, C, M e J³. A ação combinada dos diferentes princípios ativos presentes no extrato promove o incremento do suprimento sanguíneo cerebral pela vasodilatação e redução da viscosidade do sangue, além de reduzir a densidade de radicais livres de oxigênio nos tecidos nervosos³. O ginkgolídeo B é antagonista do receptor do fator ativador de plaquetas (PAF), daí suas propriedades de antiagregação plaquetária⁴. Contudo, os benefícios à saúde humana, em particular sobre a cognição, não foram totalmente estabelecidos⁵⁻⁹.

Vários estudos clínicos têm sido realizados para estabelecer as reais propriedades do GB, mas ainda continuamos em dúvida sobre sua real eficácia⁵⁻⁹. O objetivo desta revisão é investigar a eficácia e a segurança deste medicamento para o tratamento e a prevenção de distúrbios de memória.

MÉTODO

Foi realizada uma busca eletrônica em 08 de julho de 2007 nas bases de dados PUBMED, BIBLIOTECA COCHRANE, LILACS e BIREME utilizando os descritores MeSH “Ginkgo biloba” E “memory disorders”. Utilizamos ainda listas de referências de todos os artigos adquiridos. Foram incluídos estudos clínicos duplo-cego, randomizados, placebo-controlados, publicados na língua inglesa entre os anos de 1997 e 2007. Foi aplicada a escala de JADAD para validação dos ensaios clínicos, mas sem caráter de exclusão da presente revisão. Os resultados foram apresentados segundo o escore atribuído na escala e tabulados. Paralelamente foram apresentados por distribuição de frequência.

RESULTADOS

A busca realizada encontrou um total de 15 artigos, dos quais selecionamos 12 para tabulação, por somente estes conterem metodologia bem explicada, critérios metodológicos rígidos e utilização de testes estatísticos.

Dos 12 trabalhos analisados, 41,67% atingiram a escala de JADAD e 58,33% não obtiveram o escore mínimo desejável para validação do trabalho (JADAD > 2). 41,67% dos trabalhos foram realizados com pacientes portadores de demência e/ou transtorno cognitivo leve, sendo os outros trabalhos realizados com indivíduos sem qualquer déficit cognitivo. A maioria dos estudos (66,67%) foi feita com pacientes com idade superior a 45 anos e 33,33% analisaram pacientes mais jovens (idade

igual ou superior a 18 anos). Em relação ao gênero, observamos que 44,30% da população da amostra é do sexo masculino e 55,70% do sexo feminino.

Dentre eles, 41,67% dos estudos mostraram-se com metodologia de melhor qualidade segundo a escala de JADAD que foi superior a 2. Em um único estudo com 76 pacientes portadores de demência por Doença de Alzheimer (Mazza e col¹⁰; 2006) observou-se que GB é melhor que placebo (TABELA I), em virtude de alterações subjetivas no escore de Impressão Clínica Global (ICG).

No estudo de Solomon e col.¹¹, 230 voluntários acima de 60 anos de idade sem déficits cognitivos foram randomizados para usar 120mg/dia de GB ou placebo durante 26 meses, e testados no início e ao final deste período utilizando-se diversos testes psicométricos e não se observou qualquer diferença entre os grupos.

Carlson JJ e col.¹² randomizaram 90 pacientes entre 65 e 85 anos, sem déficits cognitivos, em 2 grupos distintos (placebo x GB 160mg/dia) e acompanharam-nos por 4 meses, realizando testes psicométricos mensalmente e observaram que os grupos diferiram significativamente somente em um dos testes (Aprendizado de Lista), sendo que o desempenho foi melhor no grupo que usou placebo.

Nenhuma diferença entre os grupos foi observada no estudo multicêntrico de Dongen Mv e col.¹³ que avaliou 123 pacientes com idade igual ou superior a 50 anos, portadores de demência ou transtorno cognitivo leve, separando-os em 3 grupos (placebo, GB 240mg/dia e GB 160mg/dia) e aplicou testes psicométricos no início da observação e ao final de 24 semanas.

Em estudo com portadores de esclerose múltipla (EM), Lovera J e col.¹⁵ subdividiram 43 pacientes de 18 a 60 anos, sem déficits cognitivos e/ou depressão, não-dependentes de cuidador, sem comorbidades importantes e sem crise de

EM nos últimos 30 dias; em 2 grupos distintos: Placebo e GB 240mg/dia. Os mesmos foram acompanhados por 12 semanas, com testes cognitivos no início e ao final do acompanhamento, sem se observar qualquer diferença entre os grupos.

Outros 7 estudos de menor qualidade metodológica (JADAD < 3) também foram descritos em nossa análise:

Le Bars PL e col.¹⁵ estudaram 236 pacientes com demência moderada a grave, com idade igual ou superior a 45 anos, separando-os em 2 grupos (placebo e GB 120mg/dia) para avaliação cognitiva após 12, 26 e 52 semanas de uso. Encontraram diferença significativa entre os grupos ao final de 52 semanas, entretanto não foi descrito o método de randomização. Winther K e col.¹² randomizaram 54 pacientes com idade entre 58 e 92 anos portadores de distúrbio cognitivo leve a moderado em 3 grupos (placebo, GB 120mg/dia e GB 240mg/dia) e realizou testes psicométricos no início do estudo e após 1 e 3 meses de acompanhamento. O grupo que utilizou GB 120mg/dia, na testagem inicial mostrou diferenças significativas nos escores dos testes em relação aos outros 2 grupos. No final do acompanhamento, observou-se que este grupo mostrava escores mais altos que os outros, mas não se conseguiu provar se tal fato era devido à droga ou ao viés de seleção inicial.

Elsabagh S e col.¹³ acompanhando 96 mulheres pós-menopausa por 6 semanas que foram subdivididas em 2 grupos (placebo e GB 120mg/dia) e submetidas a avaliação cognitiva no início e ao final do acompanhamento, não relataram diferença significativa entre os grupos.

Hartley DE e col.¹⁴ alocaram 31 mulheres com idade entre 53 e 65 anos, sem distúrbios cognitivos, em 2 grupos distintos (placebo e GB 120mg/dia), acompanhando-os por 7 dias e realizando testes cognitivos antes e depois do acompanhamento e demonstraram diferença

favorável na testagem pós-acompanhamento à favor do grupo GB 120mg/dia.

Elsabagh S e col¹⁵ estudaram 52 jovens saudáveis com idade entre 18 e 26 anos por 6 semanas, separando-os em 2 grupos (placebo e GB 120mg/dia). Não houve nenhuma diferença entre os grupos no final do estudo.

Moulton PL e col¹⁶ acompanharam 30 jovens saudáveis por 5 dias, separando-os em 2 grupos (placebo e GB 120mg/dia) e também não observou nenhuma diferença entre os grupos no final do acompanhamento.

Maurer K e col¹⁷ acompanharam por 3 meses 18 pacientes com idade entre 50 e 80 anos e demência leve a moderada por Doença de Alzheimer, separando-os em 2 grupos (placebo e GB 120mg/dia). No final do estudo, o grupo GB apresentou melhor escore de Impressão Clínica Global (ICG) e TSK; porém, os grupos diferiram significativamente no escore de testagem inicial deste último, o que interpretamos como viés de seleção.

DISCUSSÃO

Em linhas gerais, não houve diferença significativa entre GB e placebo nas escalas de avaliação cognitiva.

Entre os trabalhos de melhor qualidade metodológica, somente o de Mazza e col¹⁰ mostrou diferença significativa a favor do GB; porém, essa diferença só foi observada no escore de Impressão Clínica Global, enquanto que em testes psicométricos objetivos (MEEM, TSK) não houve qualquer diferença entre placebo, donepezil e GB; ressaltamos que o escore ICG não é específico para avaliação de memória e por isso não foi valorizado em nossa revisão. Estes estudos com JADAD > 2 englobaram 519 pacientes, sendo que apenas 76 pacientes participaram do estudo de Mazza e col¹⁰. Estes trabalhos utilizaram um período mínimo de 3 meses para avaliar os efeitos da medicação, o que representa um tempo razoável para retestagem.

Dentre os 7 trabalhos com JADAD < 3, 4 deles mostraram vantagem no uso de GB em comparação com placebo, porém, detectamos erros metodológicos importantes nestes trabalhos, que podem comprometer qualquer análise.

Tabela I - Estudos de melhor qualidade (Jadad > 2)

ESTUDO	JADAD	AMOSTRA	METODOLOGIA	RESULTADOS
Mazza e col; 2006	5	Pacientes portadores de demência pela Doença de Alzheimer (DSM-IV)	Alocação dos pacientes em 3 grupos: GB 160mg/dia, Donepezil 5mg/dia ou placebo. Excluídos: demências de outras causas, doenças orgânicas graves, pseudodemência e esquizofrenia. Testagem mensal com Mini-exame do estado mental (MEEM), Impressão Global Clínica (ICG) e teste Syndrom-Kurz (TSK).	Total de 76 pacientes. Grupos donepezil e GB melhor que o placebo, após 6 meses de tratamento, no ICG. MEEM e TSK semelhantes nos 3 grupos ao final do estudo.
Solomon e col; 2002	5	Voluntários com idade superior a 60 anos, com MMSE > 26, sem comorbidades.	Separação em 2 grupos: GB 120mg/dia ou placebo. Utilizou-se os seguintes testes psicométricos no início e ao final de 26 meses: Escala Wechsler Revisada de Inteligência do Adulto Revisado (EWIA-R), Teste de Aprendizado Verbal da Califórnia (TAVC), Escala Wechsler Revisada de Memória (EWM-R), Reprodução Visual (RV), Teste Stroop (TS), Teste de Fluência de Categoria Controlada (TFCC), Teste de Nomeação de Boston (TNB) e Questionário de Memória (QM).	Total de 203 pacientes; não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em nenhum dos testes.
Carlson JJ e col; 2007	3	Pacientes com idade entre 65 e 85 anos, sem demência, com MMSE > 24 e sem outras comorbidades importantes.	Separação em 2 grupos: placebo x GB 160mg/dia. Visitas mensais por 4 meses e testes cognitivos no início e ao final de 4 meses: Aprendizado Visual de Benton (AVB), Associação Gráfica-Visual Controlada (AGVC), Julgamento de Linha de Orientação (JLO), MMSE, Aprendizado de Lista (AL), Modalidades Símbolo-Dígitos (MSD), Qualidade de vida SF-36 e avaliação de atividade plaquetária.	Total de 78 pacientes. Somente o AL mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos, favorecendo o grupo placebo.
Dongen Mv e col; 2003	3	Multicêntrico; pac. com demência ou transtorno cognitivo leve, idade ≥ 50 anos.	Separação em 3 grupos: Placebo, GB 240mg/dia e GB 160mg/dia; aplicou-se os testes TSK, CGI, e a Escala Gerontopsicológica de Avaliação de Atividades da Vida Diária de Nuremberg (EGAAVDN). Testagem no início do estudo e ao final de 24 semanas.	Total de 123 pacientes. Nenhuma diferença entre os grupos.
Lovera J e col; 2007	3	Pacientes portadores de esclerose múltipla (EM), de 18 a 60 anos de idade, sem déficits cognitivos, depressão, não dependentes de cuidador e sem crises de EM nos últimos 30 dias.	Separação em 2 grupos: placebo e GB 240mg/dia por 12 semanas. Utilizou-se os testes: Paced Auditory Addition Test (PASAT), TAVC, AGVC, MSD e Useful Field of View (UFOV).	39 pacientes randomizados. Nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Tabela II - Estudos de qualidade inferior (Jadad \leq 2)

ESTUDO	JADAD	AMOSTRA	METODOLOGIA	RESULTADOS
Le Bars PL e col; 1997	2	Pacientes com demência moderada a grave, sem outras condições clínicas importantes, idade \geq 45.	Separação em 2 grupos: placebo ou GB 120mg/dia por 52 semanas. Testagem no início do estudo e após 12, 26 e 52 semanas. Testes psicométricos utilizados: Subescala Cognitiva da Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer (ADAS-Cog), ICG e Instrumento de Avaliação Geriátrica por Acompanhantes (IAGA).	236 pacientes randomizados. Diferença estatisticamente significativa entre os grupos ao final de 52 semanas no ADAS-Cog e IAGA.
Winther K e col; 1998	2	Pacientes de 58 a 92 anos de idade, com distúrbio cognitivo leve a moderado, sem outras comorbidades limitantes.	Randomização em 3 grupos: GB 120mg/dia (GB120), GB 240mg/dia e placebo. Testagem no início do estudo e após 1 e 3 meses. Testes utilizados: EWM-R, Escala de Avaliação de Memória Auto-aplicável (EAMAA) e Escala de Avaliação de Memória Aplicada a Cuidador (EAMAC).	54 pacientes randomizados; viés importante de seleção, pois no grupo GB120 o EWM-R basal era menor que nos outros grupos. Ao final do estudo, o grupo GB120 apresentava diferença importante no EWM-R.
Elsabagh S e col; 2005	2	Mulheres pós-menopausa, sem distúrbios cognitivos e/ou uso de psicoativos.	Randomização em 2 grupos: placebo ou GB 120mg/dia. Testagem no início e após 6 semanas. Utilizou-se os testes: EWM-R, PASAT, Escalas Visuais Analógicas (EVA), Stockings of Cambridge (SoC) e Intra/Extra Dimensional Shift (IEDS).	96 pacientes; não houve diferença significativa em nenhum dos testes.
Hartley DE e col; 2003	2	Mulheres pós-menopausa com idade entre 53 e 65 anos, sem distúrbios cognitivos.	Randomização em 2 grupos: placebo e GB 120mg/dia, por 7 dias. Testagem antes e depois do uso do medicamento, utilizando-se: EWM-R, IEDS, PASAT e Delayed Matching-to-Sample (DMTS).	31 pacientes alocados. DMTS, IDED e PASAT favoráveis ao GB. Porém, grupos pequenos e somente 1 retestagem...
Elsabagh S e col; 2005	2	Jovens saudáveis de 18 a 26 anos de idade.	Separação em 2 grupos: placebo e GB 120mg/dia; testagem com IEDS, SoC e outros, no início do estudo e ao final de 6 semanas.	52 pacientes; nenhuma diferença entre os grupos.
Moulton PL e col; 2001	2	Pacientes jovens saudáveis.	Separação em 2 grupos: placebo e GB 120mg/dia por 5 dias; testagem antes e depois deste período, utilizando EWM-R, Sternberg Memory Scan Test e Dareman and Carpenter Test.	60 pacientes; nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos.
Maurer K e col; 1997	2	Pacientes de 50 a 80 anos de idade, com demência leve a moderada, por Doença de Alzheimer.	Separação em 2 grupos: placebo e GB 120mg/dia. Acompanhamento por 3 meses, com testagem no início e ao final do mesmo, utilizando os seguintes testes: TSK, ADAS, ICG, Trailmaking e Multiple Choice Vocabulary Test.	18 pacientes; grupos diferentes (TSK no grupo placebo foi menor no início do estudo). ICG favorecendo o grupo GB no final do estudo.

CONCLUSÕES

O uso de Ginkgo biloba parece ser seguro, pois a taxa de eventos adversos nos estudos descritos é similar à do placebo, entretanto não há evidência suficiente que comprove a eficácia do medicamento no tratamento e/ou prevenção de distúrbios de memória.

Por outro lado, encontra-se em andamento um grande estudo multicêntrico¹⁸ em Hospitais Universitários dos Estados Unidos da América realizado com idosos sem distúrbios cognitivos ou com transtorno cognitivos leves, que irá comparar o uso de GB 120mg/dia com placebo na prevenção de demência. Este estudo tem previsão de terminar em 2008 e poderá nos trazer mais algumas respostas.

REFERÊNCIAS

1. Forlenza OV. Ginkgo biloba e memória: mito ou realidade? *Rev Psiq Clín.* 2003;30(6):218-20.
2. DeFeudis FV. Ginkgo biloba extract (EGb 761): pharmacological activities and clinical applications. Elsevier; 1991.
3. Kleijnen J, Knipschild P. Ginkgo biloba. *Lancet.* 1992;340(8828):1136-9.
4. Luo Y, et al. Inhibition of amyloid-beta aggregation and caspase-3 activation by the Ginkgo biloba extract EGb 761. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99(19):12197-202.
5. Dartigues JF, Carcaillon L, Helmer C, Lechevallier N, Lafuma A, Khoshnood B. Vasodilators and nootropics as predictors of dementia and mortality in the PAQUID cohort. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(3):395-9.
6. Gabryelewicz T, Barcikowska M, Jarczewska DL. Alzheimer's disease therapy, theory and practice. *Wiad Lek.* 2005;58(9-10):528-35.
7. Frank B, Gupta S. A review of antioxidants and Alzheimer's disease. *Ann Clin Psychiatry.* 2005;17(4):269-86.
8. Pan HP. Progress in studies of pharmacological activities and clinical applications of preparations of dried leaf of Ginkgo biloba. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 2005;30(2):93-6.
9. Kurz A, Van Baelen B. Ginkgo biloba compared with cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia: a review based on meta-analyses by the cochrane collaboration. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2004;18(2):217-26.
10. Mazza M, Capuano A, Bria P, Mazza S. Ginkgo biloba and donepezil: a comparison in the treatment of Alzheimer dementia in a randomized placebo-controlled Double-blind study. *Eur J Neur* 2006;13:981-5.
11. Solomon PR, Adams F, Silver A, Zimmer J, DeVaux R. Ginkgo for memory enhancement - A randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288(7):835-40.
12. Carlson JJ, Farquhar JW, Ausserer L, Zehnder J, Miller D, Berra K. Safety and efficacy of a Ginkgo biloba-containing dietary supplement on cognitive function, quality of life and platelet function in healthy, cognitively intact older adults. *J Am Diet Assoc.* 2007;107(3):422-32.
13. Dongen Mv, Rossum Ev, Kessels A, Sielhorst H, Knipschild P. Ginkgo for elderly people with dementia and age-associated memory impairment: a randomized clinical trial. *J Clin Epid.* 2003;56:367-76.
14. Dongen Mv, Rossum Ev, Kessels A, Sielhorst H, Knipschild P. The efficacy of Ginkgo for elderly people with dementia and age-related

15. memory impairment: new results of a randomized clinical. *JAGS*. 2000;48:1183-94.
16. Lovera J, Bagert B, Smoot K, Morris CD, Frank R, Bogardus K, Wild K. Ginkgo biloba for the improvement of cognitive performance in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Mult Scler*. 2007;13:376-85.
17. Le Bars PL, Katz MM, Berman N, Turan M, Freedman AM, Schatzberg AF. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of ginkgo biloba for dementia. *JAMA*. 1997;278(16):1327-32.
18. Winther K, Randlov C, Rein E, Mehlsen J. Effects of ginkgo biloba extract on cognitive function and blood pressure in elderly subjects. *Curr Ther Res*. 1998;58(12):881-8.
19. Elsabagh S, Hartley DE, File SE. Limited cognitive benefits in Stage +2 postmenopausal women after 6 weeks of treatment with Ginkgo biloba. *J Psychopharmacol*. 2005;19(2):173-81.
20. Hartley DE, Heinze L, Elsabagh S, File SE. Effects on cognition and mood in postmenopausal women of 1-week treatment with Ginkgo biloba. *Pharmacol Biochem Behav*. 2003;75:711-20.
21. Elsabagh S, Hartley DE, Ali O, Williamson EM, File SE. Differential cognitive effects of Ginkgo biloba after acute and chronic treatment in healthy young volunteers. *Psychopharmacol*. 2005;179:437-46.
22. Moulton PL, Boyko LN, Fitzpatrick JL, Petros TV. The effect of Ginkgo biloba on memory in healthy male volunteers. *Physio Behav*. 2001;73:659-65.
23. Maurer K, Ihl R, Dierks T, Frolich L. Clinical efficacy of ginkgo biloba special extract EGb 761 in dementia of the Alzheimer type. *J Psychiat Res*. 1997;31(6):645-55.
24. Fitzpatrick AL, Fried LP, Williamson J, Crowley P, Posey D, DeKosky ST. Recruitment of the elderly into pharmacologic prevention trial: The Ginkgo Evaluation of Memory Study experience. *Contemp Clin Trials*. 2006;27:541-53.

USO DO ETANERCEPT NA PSORÍASE E NA ARTRITE PSORIÁSICA - REVISÃO DA LITERATURA

ETANECERPT USE IN PSORIATIC ARTHRITIS - LITERATURE REVIEW

João Luiz Pereira Vaz¹, Junia Bernardes de Oliveira², Érika Vianna Glindmeier Didier³, Albertina V. Capelo⁴, Maria Cecília da Fonseca Salgado⁵, Mário Barreto Corrêa Lima⁶

RESUMO

Introdução: A psoríase é uma doença eritematoescamosa conseqüente a uma maior velocidade do ciclo evolutivo dos queratinócitos. Sua etiologia não está totalmente esclarecida, entretanto, acredita-se que fatores genéticos, imunológicos e ambientais contribuam para seu surgimento. A artrite psoriásica é uma artropatia inflamatória que ocorre em mais de 30% dos pacientes com psoríase. Os avanços nas investigações das doenças auto-imunes levaram ao desenvolvimento da chamada “terapia biológica” que inclui medicamentos que bloqueiam a ação do fator de necrose tumoral como o etanercept. Objetivo: Demonstrar o uso do etanercept na psoríase e na artrite psoriásica. Metodologia: Realizamos uma análise retrospectiva dos últimos cinco anos da literatura científica mundial, usando-se as bases de acesso da PubMed e Scielo. Conclusões: O etanercept mostrou que é capaz de promover bom controle clínico da psoríase e da artrite psoriásica, devendo ser indicado para pacientes que não respondem à terapia convencional.

Palavras-chave: Psoríase, Artrite Psoriásica, Etanercept.

ABSTRACT

Introduction: Psoriasis is an erythematous-squamous disease that is the result of a greater speed in the keratinocyte's evolution cycle. The etiology is not completely elucidated, however, it is believed that genetic, immunological and environmental factors can contribute for its appearing. Psoriatic arthritis is an inflammatory arthropathy that occurs in more than 30% of patients with psoriasis. Advances in investigations of autoimmune diseases led to the development of what is called “biological therapy” that includes drugs as the etanercept, which acts by blocking the action of the tumor necrosis factor. Objective: Demonstrate the use of etanercept in psoriasis and psoriatic arthritis. Methods: We performed a retrospective analysis of the last five years of the world's scientific literature, using Pubmed and Scielo as databases. Conclusions: Etanercept demonstrated the ability of promoting a good clinical control of psoriasis and psoriatic arthritis and shall be indicated to patients who fail to respond to the conventional therapy.

Key words: Psoriasis, Psoriatic Arthritis, Etanercept.

¹Médico do Setor de Reumatologia do HUGG e Professor Convidado da Pós-Graduação Lato Sensu em Reumatologia da UNIRIO.

²Graduanda do 12º Período de Medicina da UNIRIO.

³Graduanda do 6º Período de Medicina da UNIRIO.

⁴Médica do Setor de Imunologia do HUGG e Professora da Pós-Graduação em Imunologia da UNIRIO.

⁵Professora Associada responsável pelo Setor de Reumatologia da UNIRIO.

⁶Professor Titular Emérito da Clínica Médica da Escola de Medicina e Cirurgia da UNIRIO.

Endereço para correspondência: João Luiz Pereira Vaz - Av. Cônego de Vasconcelos 30/802, Bangu - RJ, CEP 21810-012. E-mail: joaopvaz@terra.com.br

INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença cutânea de evolução crônica, com fases de remissão, conseqüente a uma maior velocidade do ciclo evolutivo dos queratinócitos^{1,2}. Segundo os dados sobre a sua incidência, pode afetar de 0,5% a 5% da população em geral, dependendo do país, sem diferenças quanto ao sexo e sendo rara em negros³. As lesões típicas são eritematoescamosas, de limites bem precisos e, em muitos casos, com halo periférico claro. O tamanho varia desde alguns milímetros (psoríase gutata) a grandes placas de vários centímetros. A simetria é a regra, embora possa haver casos de lesão única e isolada. O local mais acometido costuma ser a face extensora dos membros, sobretudo cotovelos e joelhos, região sacra, tronco e couro cabeludo^{1,2}.

A pele psoriásica exibe alterações patológicas na maioria, se não em todos, os tipos celulares cutâneos^{1,2,4}. A placa eritematoescamosa típica contém características histopatológicas que incluem hiperproliferação de queratinócitos epidérmicos e hiperqueratose, bem como infiltração de imunócitos junto com angiogênese, com resultante espessamento e descamação da pele eritematosa. A atividade mitótica basal dos queratinócitos da pele psoriásica está bastante aumentada, eles precisam de somente três a cinco dias para migrar da camada basal até a camada córnea (o tempo normal varia de 28 a 30 dias). Esta diminuição dramática do tempo de maturação é acompanhada por diferenciação alterada, refletida pela ausência focal da camada granulosa da epiderme e paraceratose (presença de núcleos na camada córnea)⁴.

A Artrite Psoriásica (AP) é classificada como uma espondiloartropatia, sendo uma artrite inflamatória associada à psoríase da pele ou das unhas. Manifesta-se em 5% a 36% dos pacientes com psoríase². A forma de apresentação mais freqüente (cerca de 70% dos casos) é uma oligoartrite assimétrica, na maioria das vezes atingindo grandes e pequenas articulações,

incluindo as mãos e pés^{2,5}. Em cerca de 15% dos casos, apresenta-se como poliartrite simétrica de pequenas articulações das mãos e dos punhos, joelhos, cotovelos e outras articulações, em um quadro clinicamente indiferenciável da artrite reumatóide⁶. O envolvimento das articulações interfalangianas distais representa a forma mais típica da doença, apesar de ocorrer em apenas 5% dos casos, e está quase sempre associado ao comprometimento da unha adjacente pelas alterações psoriásicas, sendo a única forma de AP que parece guardar alguma relação entre a gravidade da lesão cutânea e da artrite⁵. Foi considerada, por algum tempo, uma doença comparativamente benigna, talvez, em parte, devido ao fato de os pacientes não apresentarem tanta dor como aqueles com artrite reumatóide. Recentemente, tornou-se claro que é mais prejudicial do que previamente se pensava, podendo haver perda de função e deformidade articular, particularmente naqueles com doença poliarticular⁷.

ETIOPATOGENIA

Anteriormente, até os anos 90, com base nas características proliferativas acreditava-se que a doença tinha origem nos queratinócitos e que a inflamação fosse um evento secundário. Mais recentemente, têm-se demonstrado que as alterações proliferativas são desencadeadas pelos fenômenos inflamatórios mediados por linfócitos T^{7,8}. O mecanismo pelo qual as células T induzem as alterações fenotípicas na pele psoriásica podem ser divididas em três passos seqüenciais:

1º) Ativação das células T: ocorre devido a uma série de estímulos que começam nos tecidos periféricos, em resposta a uma injúria. Esses estímulos induzem à ativação de células dendríticas, as células apresentadoras de antígeno, que migram para os linfonodos, onde se ligam às células T nativas. Esse processo é mediado por moléculas de superfície usadas para adesão, incluindo o antígeno associado à função

leucocitária tipo 1 (LFA-1) e CD2, presentes nas células T, e a molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1) e LFA-3, presentes na célula apresentadora de antígeno⁴. As células apresentadoras de antígeno (APC) são capazes de ativar o grupo de células T específico para determinado antígeno internalizado. Para que isso ocorra, é necessário que haja interação entre pares específicos de receptores e ligantes na interface entre as duas células. Dessa forma, os receptores das células T reconhecem peptídeos antigênicos ligados a moléculas de antígeno de histocompatibilidade maior (MHC) tipo 1 ou 2 da APC. O passo final é a interação célula-célula ou co-estimulação. Caso esta não ocorra, a célula T não irá responder e sofrerá apoptose ou se tornará anérgica^{9,10}.

2º) Migração das células T para a pele: apenas as células T podem tornar-se ativadas para induzir ou manter a psoríase, então elas devem estar presentes na pele. O processo de migração de células T para a pele é também constituído de várias etapas. A primeira delas é mediada por interações entre a célula T e a célula endotelial, o que ocorre através da ligação de moléculas como o antígeno linfocitário cutâneo (CLA) na célula T migrante e a E-selectina na célula endotelial. Outros fatores também devem ser ativados para que esta etapa ocorra de forma satisfatória e a célula T possa migrar através da parede do vaso sanguíneo (um processo chamado diapedese) e chegar à pele, onde irão participar na resposta imune local na psoríase^{4,9}.

3º) Função efetora dos linfócitos na cascata de citocinas: o passo final no processo imunológico da psoríase é a indução de alterações nos queratinócitos por células T e outras células inflamatórias. Esta etapa pode envolver muitos tipos celulares, incluindo células T, macrófagos locais, células dendríticas, endotélio vascular e também queratinócitos. Embora haja muitas interações possíveis entre estes tipos celulares que podem ter uma influência profunda na

psoríase, é provável que a cascata de citocinas, secretada por diferentes células no local da placa psoriásica, atue com papel central na resposta fenotípica na psoríase¹⁰.

O Fator de Necrose Tumoral (TNF) exerce um importante papel na patogênese da psoríase^{11,12}. Isso se confirma com o achado de níveis aumentados de TNF nas lesões psoriásicas, comparados com os níveis em pele não afetada de pacientes com psoríase e na pele saudável de indivíduos que não têm psoríase. Além disso, os níveis de TNF diminuem com o tratamento efetivo da psoríase (soro e pele lesada), correlacionando-se com a melhora clínica da doença^{13,14}.

Nas articulações, o TNF faz a mediação de processos biológicos que podem resultar em dano ósseo e cartilaginoso, incluindo a expressão de metaloproteinases por fibroblastos e condrócitos, maturação e ativação de osteoclastos e angiogênese (contribuindo para a transformação da sinóvia em *pannus*). Tanto na pele quanto nas articulações, o TNF induz a expressão de moléculas de adesão na superfície de células dendríticas, queratinócitos e células endoteliais, atraindo as células imunes aos locais de inflamação. Além de estimular as células e citocinas pró-inflamatórias na pele, o papel central exercido pelo TNF é a promoção da hiperproliferação dos queratinócitos através da ação do fator de crescimento epidérmico (EGF), uma característica importante da lesão psoriásica¹⁵.

ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Devido à patogênese da doença, ou seja, um desequilíbrio transitório entre moléculas, não havendo, portanto, um defeito estrutural nas células, o objetivo do tratamento é a melhora clínica, e não a cura. Para a psoríase leve a moderada, opta-se pelos tratamentos locais, podendo ser usados emolientes com ou sem ácido salicílico, antralina, coaltar, calcitriol ou

calcipotriol, tazaroteno e os mais recentes imunomoduladores para uso tópico, como o pimecrolimus e o tacrolimus^{1,2}.

Quando a psoríase é moderada a extensa, seguimos um algoritmo. Inicialmente, a actinoterapia com radiações ultravioletas do tipo B (UVB) e, a seguir, o uso do psoraleno com raios ultravioletas do tipo A (PUVA), sendo o que possivelmente induz remissões mais prolongadas. A terapêutica tópica ou sistêmica pode funcionar como coadjuvante da fototerapia, permitindo doses menores de exposição à radiação ultravioleta².

Na AP a terapia tradicional inclui os antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) e as drogas modificadoras da doença artrite reumatóide (DMARDs). Os AINEs controlam a dor e podem atuar na inflamação leve em pacientes com AP. Estes são comumente usados como terapia inicial, prescritos para doença periférica ou axial. Entretanto, estudos controlados avaliando sua eficácia são limitados; eles confirmam a superioridade sobre o placebo no total de articulações comprometidas e escores de dor, mas não mostram efeito no *rash* ou nos marcadores inespecíficos de inflamação, que sugeriram modificação da doença¹⁶.

Injeções intra-articulares periódicas de corticosteróides podem ter um valor particular na abordagem de pacientes com doença oligoarticular ou naqueles com doença poliarticular controlada, mas com uma ou duas articulações persistentemente inflamadas¹⁶, apesar de, na prática clínica, serem pouco utilizados por causa de seus efeitos adversos, risco de desenvolvimento da psoríase pustular na suspensão e, possivelmente, porque a eficácia é menor do que a vista na artrite reumatóide¹⁷.

Quando há comprometimento cutâneo extenso acompanhado ou não de artrite, podemos empregar as DMARDs, como o metotrexato, a sulfassalazina e a ciclosporina.

TERAPIA BIOLÓGICA

Recentemente, a introdução da chamada “terapia biológica” na psoríase e na artrite psoriásica está indicada naqueles casos resistentes à terapêutica convencional ou em pacientes que apresentem restrições ao uso dos DMARDs¹⁸. Após a compreensão dos mecanismos imunológicos que levam a psoríase, foi possível desenvolver grupos de medicamentos com diferentes estratégias de ação:

(1) inativação de citocinas: esta estratégia baseia-se no uso de anticorpos monoclonais ou receptores que ocorrem naturalmente para inativar enzimas que já foram secretadas. Particular atenção tem sido dada ao bloqueio do TNF devido a sua participação direta no início da resposta imune e a seus efeitos já citados sobre os queratinócitos e sobre o endotélio. Muitos agentes anti-TNF vêm sendo desenvolvidos nos últimos anos, sendo que alguns já foram estudados na artrite psoriásica e produziram evidências de sua eficácia. Eles dividem-se em duas classes: a classe dos anticorpos monoclonais (infliximab e adalimumab) e a dos receptores solúveis (etanercept)^{9,10}.

(2) diminuição no número de linfócitos T patogênicos: por ser uma doença mediada por células T, a eliminação ou diminuição no número dessas células pode levar à melhora do quadro clínico da psoríase. Isso é possível quando esse tipo celular é marcado e, sob ação de células *natural killer* e macrófagos, essa marcação leva à apoptose. Um exemplo é o alefacept, um agente que se liga ao receptor CD2 das células T, bloqueando a interação destas com as células dendríticas.

(3) inibição das interações intercelulares que resultariam na ativação e migração das células T para a pele. Como exemplo, temos o efalizumab, um anticorpo IgG1 que se liga a uma das subunidades do LFA-1, inibindo a interação LFA-1/ICAM-1 e, conseqüentemente, a ligação das células T às células endoteliais.

(4) desvio no sistema imune: como na psoríase nota-se o predomínio fenotípico de células T tipo 1, com suas respectivas citocinas pró-inflamatórias, que inclui TNF, IFN γ , IL-2, IL-8 e IL-12. O uso de proteínas de ocorrência natural no organismo pode levar a uma modificação nesse padrão. Com a inversão das citocinas predominantes, há modificação na resposta imune, interrompendo o mecanismo de manutenção da psoríase.

Os bloqueadores do TNF continuam sendo os agentes mais efetivos no tratamento da artrite psoriásica. Entretanto, por causa de seu alto custo, têm sido reservados para os pacientes com doença moderada a severa não adequadamente controlada com DMARDs. Alguns pacientes com doença moderada podem ser tratados com AINEs e/ou DMARDs; entretanto, outros, por não tolerarem bem a terapia com DMARDs e apresentarem resposta inadequada aos AINEs, podem se beneficiar da terapia biológica²¹.

Os agentes anti-TNF, etanercept e infliximab, foram liberados em muitos países para uso no tratamento da artrite reumatóide. Eles têm mostrado não apenas produzir uma rápida resposta nos sintomas, mas também retardar a progressão da doença quando comparados ao placebo¹⁸.

O infliximab é um anticorpo monoclonal quimérico que se liga especificamente ao TNF humano, neutralizando tanto o TNF solúvel quanto aquele ligado à membrana, e é composto de uma região constante (Fc) humana e outra variável. Deve ser administrado como infusão intravenosa em zero, duas e seis semanas, seguidas de infusões a cada oito semanas. Um problema com o infliximab é o potencial para o desenvolvimento de anticorpos humanos anti-quiméricos, os quais podem desenvolver-se rapidamente em pacientes tratados com a droga que descontinuaram a medicação e reiniciaram após um período de tempo²⁰.

O adalimumab é um anticorpo monoclonal anti-TNF completamente humano aprovado para o tratamento da artrite reumatóide, administrado na dose de 40mg por via subcutânea, em semanas alternadas.²¹ Além de poder ser administrado com intervalos de duas semanas, esta droga tem a vantagem de ser completamente humanizada, evitando a formação de anticorpos anti-quiméricos humanos. Ensaio clínico estão agora sendo desenvolvidos a fim de avaliar sua eficácia na psoríase^{20,24}.

ETANERCEPT

O etanercept é uma proteína recombinante humana e dimérica, obtida pela fusão de dois receptores solúveis (p75) humanos naturais do TNF, e pela fração constante (Fc) de uma IgG1 humana. O etanercept foi utilizado pela primeira vez em estudos clínicos com humanos em 1992. Até hoje, a Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA) concedeu o registro do produto para tratamento, em adultos, da psoríase, artrite psoriásica, artrite reumatóide e espondilite anquilosante; e na artrite crônica juvenil^{3,25}.

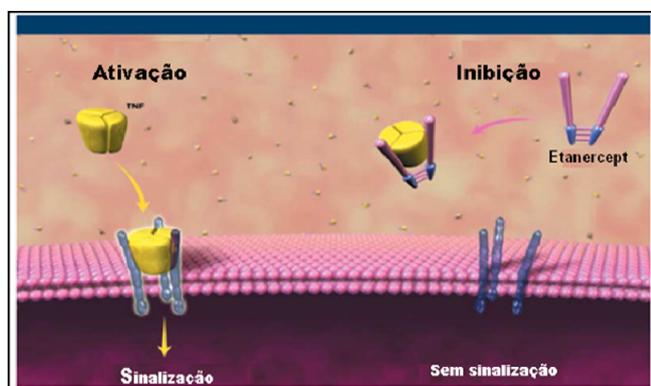
É indicado para o tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave, candidatos à terapia sistêmica ou fototerapia. A dose inicial recomendada para pacientes adultos é de 50mg duas vezes por semana (com 3 a 4 dias de intervalo) por 3 meses, seguida de uma redução para a dose de manutenção de 50mg por semana³.

Na artrite psoriásica, o etanercept é indicado para reduzir sinais e sintomas e inibir a progressão do prejuízo estrutural. Ele também pode ser usado em associação com o metotrexato em pacientes que não respondem adequadamente à terapia isolada com este. A dose recomendada para pacientes adultos com artrite psoriásica é de 50mg por semana, administrado em duas injeções subcutâneas de 25mg em locais separados,

podendo ser realizadas no mesmo dia ou com 3 a 4 dias de intervalo³.

O etanercept atua ligando-se de forma reversível e competitiva tanto ao TNF quanto ao TNF β livre circulante e ligado à membrana, evitando assim sua ligação aos receptores específicos na superfície celular das células-alvo (figura 01), o que provoca a inibição da ativação celular e, conseqüentemente, a inibição da ação pró-inflamatória do TNF. Desse modo, esta droga imita o mecanismo natural de inibição do TNF, com duas vantagens adicionais: a) por ser uma molécula dimérica constituída por dois receptores solúveis, apresenta maior afinidade pelo TNF (50 a 1000 vezes mais) que os receptores solúveis fisiológicos, monoméricos; e b) a porção Fc da molécula aumenta sua vida média no plasma e, por isso, permanece mais tempo (até 5 vezes) em circulação em relação aos receptores solúveis fisiológicos^{3,25}.

Figura 1: Mecanismo de ação do Etanercept



Gottlieb AB et al. Dermatologic Therapy 2004; 17:401-408.

Figura 01. Mecanismo de ação do etanercept: Inibição da sinalização do TNF

Mease *et al.*, em 2000, 26 relataram os resultados de um estudo fase II do etanercept no tratamento da AP, já mostrando resultados bastante satisfatórios. Em 2001, um estudo multicêntrico duplo-cego de fase III foi apresentado pelos mesmos autores na Conferência Anual do Colégio de Reumatologia em São Francisco²⁷. Este ensaio incluía 205 pacientes com artrite psoriásica, randomizados

para receber o etanercept (25mg SC duas vezes por semana for 24 semanas) ou o placebo, em 17 centros médicos dos Estados Unidos. A média de duração da doença era de 11 anos e aproximadamente metade deles usava metotrexato. Pacientes com AP ativa foram definidos como aqueles que possuíam três ou mais articulações edemaciadas e três ou mais articulações dolorosas no momento do estudo. Estes deveriam ter uma resposta inadequada aos AINEs, sendo candidatos à terapia imunomoduladora. Pacientes com lesões de pele derivadas de outras condições que não a psoríase (como o eczema) não puderam participar do estudo. Neste estudo, foram usados como índices de avaliação de atividade de doença o ACR20 (um escore do Colégio Americano de Reumatologia), o PsARC (Critério de Resposta na Artrite Psoriásica) e o PASI (índice de atividade da psoríase cutânea). Assim, em 12 semanas, 59% dos pacientes que receberam etanercept alcançaram o ACR20, comparados com 15% do grupo placebo; 37% atingiram o ACR50, contra 4% dos controles. A porcentagem de pacientes que alcançou o ACR20 declinou de 59% para 50% após 24 semanas de tratamento, mas o número de pacientes que havia atingido o ACR50 permaneceu inalterado. Após 12 semanas, 72% do grupo do etanercept e 31% do grupo placebo atingiu o PsARC e, após 24 semanas, 70% do grupo do etanercept contra 23% do placebo. O escore PASI foi avaliado em 66 pacientes no grupo do etanercept, revelando uma média de melhora de 47%, enquanto não foi notada melhora no grupo placebo (n=62). Os pacientes envolvidos neste estudo de fase III foram inscritos em uma extensão de 48 semanas sem um grupo controle e um dos critérios primários foi a avaliação da progressão radiográfica em pacientes tratados com etanercept comparando com o placebo. Radiografias de mãos e punhos foram realizadas no início do estudo, na 24ª semana do ensaio duplo-cego, no início do

tratamento sem grupo controle e após 48 semanas do estudo. Durante a extensão do estudo, pacientes que continuaram recebendo o etanercept mantiveram ou melhoraram suas respostas clínicas, enquanto aqueles do grupo placebo mostraram melhoras similares uma vez que começaram a receber o etanercept.

Três estudos randomizados, duplo-cego, placebo-controlados demonstraram que o etanercept administrado 50mg por semana (o equivalente a 25mg duas vezes por semana) ou 50mg duas vezes por semana pode promover melhora significativa nos sinais e sintomas da psoríase. Nesses estudos, foram avaliados pacientes adultos com psoríase em placas ativa, mas clinicamente estável envolvendo, no mínimo, 10% da superfície corporal; com PASI indicando psoríase moderada a grave durante o período de rastreamento; e tendo recebido previamente fototerapia ou terapia sistêmica para psoríase (pelo menos uma vez), ou se tenham sido candidatos a tal terapia.

No primeiro deles, Craig Leonardi *et al* elaboraram um estudo multicêntrico de fase III nos Estados Unidos das América para avaliar o etanercept como tratamento para psoríase.²⁸ Os pacientes eleitos (n=652) foram randomizados a fim de receber o placebo ou etanercept por 24 semanas. Ao final do estudo, mostraram que uma melhora de 75% foi atingida em 25%, 44% e 59% dos pacientes nos grupos de baixa, média e alta dose, respectivamente. Como os pacientes do grupo placebo original passaram a receber a droga após a 12ª semana, esta análise não incluiu um grupo placebo. Neste grupo, a resposta ao PASI 75 foi observada em 33% dos pacientes, após a semana 12, uma taxa de resposta que é consistente com aquela vista no grupo de média dose do etanercept após igual período.

Gottlieb *et al.*²⁹ elaboraram um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, de fase II com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do etanercept

como monoterapia em pacientes com psoríase em placas. Um total de 112 pacientes foi randomizado para receber 25mg de etanercept (n=57) ou placebo n=55), auto-administrado por via, subcutânea duas vezes por semana por 24 semanas. Ao término do estudo, foi visto que 32 (56%) e 3 (5%) pacientes no grupo do etanercept e no placebo, respectivamente, alcançaram o PASI 75. Além disso, significativamente mais pacientes no grupo do etanercept atingiram outros níveis de PASI (PASI 50 e 90) se comparados ao placebo. Após 24 semanas, 77% dos pacientes do grupo da droga atingiram o PASI 50 e 21% o PASI 90, comparado com 13% e 0% no grupo placebo, respectivamente. Em todas as demais medidas de eficácia, o etanercept mostrou significativos benefícios.

A segurança foi avaliada pela porcentagem de pacientes que experimentaram cada tipo de efeito adverso e pela taxa de ocorrência desses eventos (em eventos por paciente/ano). Ambos foram similares em pacientes recebendo etanercept e placebo.

Papp *et al.*³⁰, confirmaram os resultados apresentados até então, num estudo duplo-cego, cujo objetivo foi avaliar a segurança e eficácia do etanercept em pacientes com psoríase crônica em placas (n=583) em um período inicial de 12 semanas. Na análise primária de todos os pacientes que receberam, no mínimo, uma dose da droga em estudo, o PASI 75 foi alcançado, na semana 12, por 96 pacientes (49%) no grupo que recebeu 50mg duas vezes por semana e 67 pacientes (34%) no grupo de 25 mg, comparado com 06 pacientes (3%) no grupo placebo. Diferenças estatisticamente significativas também foram vistas entre cada grupo que recebia a droga e o placebo na 12ª semana.

A análise dos estudos aqui apresentados mostrou que o etanercept promoveu uma eficácia dose-dependente, consistente e sustentada quando avaliada por todos os critérios primários e secundários. Tanto o grupo do etanercept 50mg

por semana, como aquele de 50mg duas vezes por semana atingiram melhoras significativamente superiores ao placebo para todos os critérios analisados após 12 semanas. O mesmo aconteceu quando a avaliação foi feita por medidas que evidenciassem o clareamento da psoríase como o PASI 90. Foi mostrado também que o uso clínico de ambos, etanercept 50mg por semana ou 50mg duas vezes por semana, são bem tolerados, com a dose maior conferindo benefícios mais rápidos e mais efetivos aos pacientes com psoríase crônica em placas. Nesta análise, os benefícios do tratamento com o etanercept não foram limitados ao objetivo de melhora das lesões cutâneas relatadas pelos médicos, mas também incluíram significativos benefícios subjetivos e psicossociais relatados pelos pacientes. Melhoras estatisticamente significativas, rápidas e clinicamente importantes em pacientes recebendo cada dose do etanercept, nos vários momentos do estudo, foram observadas para todos os parâmetros analisados³¹.

Em 2006, Gottlieb *et al.*³² realizaram um estudo aberto, não-randomizado, de fase IV, em pacientes com artrite psoriásica (n=1122), onde após 24 semanas usando uma dose de 50mg/sem, houve melhora significativa do quadro articular e cutâneo em 77,1% (n=865) dos pacientes, pela avaliação global do médico, parâmetro utilizado no estudo. Neste mesmo ano, Espósito *et al.*³³ realizaram um estudo prospectivo (n=10) mostrando que o etanercept também apresenta boa resposta em psoríase eritrodérmica, a qual havia sido excluída na maioria dos estudos até aquele momento, devido sua raridade e gravidade³⁴.

CONCLUSÃO

De acordo com nossa revisão, vimos que o etanercept deve ser indicado para pacientes com psoríase e artrite psoriásica que não respondem à terapia convencional ou naqueles que não toleram o tratamento com as drogas

modificadoras (DMARDs), sendo capaz de promover um bom controle clínico dessas doenças.

REFERÊNCIAS

1. Sampaio SA, Rivitti EA. Erupções eritemato-escamosas. In: Sampaio SA, Rivitti EA, editores. Dermatologia. 2ª ed. São Paulo: Artes Médicas; 2001. p. 170-79.
2. Carneiro SS, Abulafia LA, Azulay DR. Dermatoses eritematoescamosas. In: Azulay RD, Azulay DR, editores. Dermatologia. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p. 107-16.
3. Peppel K, et al. A tumor necrosis factor (TNF) receptor-IgG heavy chain chimeric protein as a bivalent antagonist of TNF activity. *J Exp Med.* 1991;174:1483-9.
4. Schon MP, Boehncke WH. Medical Progress: Psoriasis. *N Engl J Med.* 2005;352(18):1899-12.
5. Bruce IN. Psoriatic arthritis: clinical features. In Klippel JH, Dieppe PA, editors. *Rheumatology.* 3th ed. London: Mobsy; 2003. p. 21.1-23.6.
6. Vaz JLP, Oliveira RL, Lima MBC. Artrite psoriásica: atualização no período 1995-2000. *Rev Cienc Biol Saúde.* 2001;2(1):89-97.
7. Gladman DD, et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(Suppl. II):14-17.
8. Gordon KB, McCormick TS. Evolution of biologic therapies for the treatment of psoriasis. *SKINmed.* 2003;2(5):286-94.

9. Mehlis SL, Gordon KB. The immunology of psoriasis and biologic immunotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(2):S44-S50.
10. Arruda L, Ypiranga S, Martins GA. Tratamento sistêmico da psoríase - Parte II: Imunomoduladores biológicos. *An Bras Dermatol.* 2004;79(4):393-408.
11. Krueger JG, et al. Role of growth factors, cytokines, and their receptors in the pathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol.* 1990;94:1355-1405.
12. Kupper TS. Immunologic targets in psoriasis. *N Engl J Med.* 2003;349:1987-90.
13. Bonifati C, Ameglio F. Cytokines in psoriasis. *Int J Dermatol.* 1999;38:241-51.
14. Mease PJ. Tumor necrosis factor (TNF) in psoriatic arthritis: pathophysiology and treatment with TNF inhibitors. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:298-304.
15. Mease PJ. Psoriatic Arthritis Update. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Dis.* 2006;64:25-31.
16. Nash P, Clegg DO. Psoriatic arthritis therapy: NSAIDs and traditional DMARDs. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(Suppl II):74-7.
17. Brockbank J, Gladman DD. Diagnosis and management of psoriatic arthritis. *Drugs.* 2002;62(17):2447-57.
18. Maksymowych WP, et al. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC). Canadian Rheumatology Association Consensus on the use of anti-tumor necrosis factor-alpha directed therapies in the treatment of spondyloarthritis. *J Rheumatol.* 2003;30:1356-63.
19. Brockbank J, Gladman DD. Psoriatic arthritis. *Expert Opinion on Investigational Drugs.* 2000;9(7):1511-22.
20. Gladman DD. Traditional and Newer Therapeutic Options for psoriatic arthritis – An evidence-based review. *Drugs.* 2005;65(9):1223-38.
21. Mease PJ. Psoriatic arthritis therapy advances. *Curr Opin Rheum.* 2005;17:426-32.
22. Anandarajah AP, Ritchlin CT. Etanercept in psoriatic arthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2003;3(1):169-77.
23. Fleischmann R, et al. Safety and efficacy of disease-modifying anti-rheumatic agents. Focus on the benefits and risks of etanercept. *Drug Safety.* 2002;25(3):173-97.
24. Mease PJ, Antoni CE. Psoriatic arthritis treatment: biological response modifiers. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(Suppl II):78-82.
25. Culy CR, Keating GM. Etanercept - An updated review of its use in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. *Drugs.* 2002;62(17):2493-2537.
26. Mease PJ, et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet.* 2000;356:385-90.
27. Mease PJ, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis - safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis & Rheumatism.* 2004;50(7):2264-72.

28. Leonardi CL, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med.* 2003;349:2014-22.
29. Gottlieb AB, et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol.* 2003;139:1627-32.
30. Papp KA, et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol.* 2005;152:1304-12.
31. Gordon KG, et al. Efficacy of etanercept in a integrated multistudy database of patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:S101-11.
32. Gottlieb AB, et al. Use of etanercept for psoriatic arthritis in the dermatology clinic: the Experience Diagnosing, Understanding Care, and Treatment with Etanercept (EDUCATE) study. *J Dermatolog Treat.* 2006;17(6):343-52.
33. Esposito M, Mazzotta A, de Felice C, Papoutsaki M, Chimenti S. Treatment of erythrodermic psoriasis with etanercept. *Br J Dermatol.* 2006;155(1):156-9.
34. Piquet-Durán E, Perez-Cejudo JA. Eritrodermia Psoriasica Tratada com Etanercept. *Actas Dermosifiliogr.* 2007;98:506-12.