

CADERNOS BRASILEIROS DE MEDICINA

JAN A DEZ - 2008 - VOL. XXI - N^{OS} 1, 2, 3 e 4

EDITORIAL 06

MAIORIDADE Mario Barreto Corrêa Lima

EDITORIAL 07

REFORMA CURRICULAR, LABORÁTORIO DE HABILIDADES Mario Barreto Corrêa Lima

CRISES EPILÉTICAS INDUZIDAS POR ABUSO DE COCAÍNA 09

Soniza Vieira Alves Leon, Marisa Helena Leite Monteiro

APOLIPOPROTEÍNA E (APOE) - EPSILON 4 (E 4): IMPORTANTE FATOR DE RISCO PARA DOENÇA DE ALZHEIMER? 14

Idea Lucia Pereira Bravo; Esther Maria Thereza Guerreiro, Lucia Marques Alves Vianna, Soniza Vieira Alves Leon

ESQUECER NO ENVELHECIMENTO: PERSPECTIVA DE BOA VIDA EM NIETZSCHE 21

Lucas Pereira Jorge de Medeiros

SÍNDROME DE LYELL EM PACIENTE COM HIV/AIDS - RELATO DE CASO 29

Vanessa Maria Amoreira Curty, Carlos José Martins, Fernando Samuel Sion, Ricardo de Souza Carvalho, Rogério Neves Motta, Fernando Raphael de Almeida Ferry

CONVULSÕES NEONATAIS: UMA BREVE REVISÃO 35

Fernanda Martins Coelho Catharino, Antonio Marcos da Silva Catharino, Maurício Barboza Gonzaga, Marco Orsini

INSTITUIÇÕES FEDERAIS DE ENSINO SUPERIOR QUE INICIAM SEU PROCESSO INSTITUCIONAL DE INTERNACIONALIZAÇÃO 42

Nancy Godim Pedrozo, Edma de Deus e Silva Carneiro, Djalma Arlindo Marinho Pereira, Mario Barreto Corrêa Lima, Itana Stiubiener

PERFIL CLÍNICO DE 128 PACIENTES IDOSOS PORTADORES DO HIV/AIDS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE 52

Patrícia Capua Vieira da Silva, Aureo do Carmo Filho, Max Kopti Fakoury, Eberhart Portocarrero Gross, Fernando Raphael de Almeida Ferry

PARAGANGLIOMA MALIGNO: RELATO DE UM CASO E REVISÃO DA BIBLIOGRAFIA 61

Bruno Coelho da Rocha Lazaro, José Alberto Landeiro, Soniza Vieira Alves Leon

HISTOPLASMOSE COM MANIFESTAÇÕES ARTICULARES - RELATO DE CASO 75

João Luiz Pereira Vaz, Thelma Flosi Gola, Felipe Renaux W. Caratta Macedo, Mario Barreto Corrêa Lima



CADERNOS BRASILEIROS DE MEDICINA
JAN A DEZ – 2008 – VOL. XXI – 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/lj_iweb.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

MAIORIDADE

MAJORITY (FULL AGE)

Mil novecentos e oitenta e oito/dois mil e oito. Atingem hoje os Cadernos Brasileiros de Medicina a década da maioridade. Vinte anos de atividade ininterrupta. De lutas, de esforços, de persistência. Grande proporção das organizações de todos os tipos fenecem e desaparecem antes de alcançarem os primeiros cinco anos. No tempo de vida dos Cadernos vimos várias revistas serem criadas e desaparecerem; algumas não passaram mesmo do primeiro número. Assim, consideramos uma vitória chegarmos hoje ao Volume XXI.

Com as edições iniciais em papel passamos a partir do ano 2000 a editá-los de forma eletrônica, hospedando-os no portal da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro a UNIRIO, dando divulgação à produção de seus docentes e alunos e de vários de seus grupos de pesquisa, em particular. Os mestrados e orientadores de seu curso de neurociências, sobretudo, os têm utilizado amplamente. Inclusive um número especial, em 2004, a eles foi inteiramente devotado, o que possivelmente será repetido ainda este ano.

Desde o começo, no entanto, a revista sempre esteve aberta para publicar trabalhos oriundos de outras faculdades e de profissionais de todo o país o que continua até hoje e é cada vez mais uma política editorial.

Atualmente os Cadernos vêm publicando as melhores monografias de seus formandos o que se constitui em grande incentivo para os jovens articulistas, ao despertar e incentivar vocações dantes insuspeitadas, o que é de todo desejável logo no início da carreira, pois é nesta fase que é criado o saudável e conveniente hábito de escrever e de publicar. Não nos parece um sonho descabido que instituições de fomento possam de futuro apoiar esta idéia.

A Clínica Médica A da Escola de Medicina e Cirurgia iniciou a obrigatoriedade de seus alunos mais graduados escreverem monografias, apresentadas a e julgadas por bancas de docentes, há mais de uma vintena de anos, o que uns tantos anos depois foi estendido a todos os graduandos da EMC. Tal encontrou bom respaldo na inclusão, na grade curricular da escola, de disciplinas voltadas a iniciação dos alunos na metodologia científica.

Temos certeza que daqui para a frente haverá um esforço maior ainda, que bem focado e com uma sintonia fina, tornará os Cadernos ainda melhores e mais úteis.

Editorial

Mario Barreto Corrêa Lima

REFORMA CURRICULAR, LABORATÓRIO DE HABILIDADES

CURRICULAR REFORMATION, HABILITIES' LABORATORY

É um truísmo dizer que a atividade médica e logicamente, como corolário, seu aprendizado e ensino estão em mudança permanente. No primeiro caso o motor é o progresso(?) determinado pela pesquisa constante, pelo aprimoramento científico, pela descoberta e/ou emprego de novos métodos e tecnologias, que importam numa multiplicação exponencial dos conhecimentos, enquanto o aprendizado e o ensino são consequência. Novos e vastos conhecimentos exigem novas mídias, novos enfoques pedagógicos e cognitivos, bem como, muita aplicação e mudanças quanto ao que é preciso conhecer.

Transformar o conhecimento cristalizado num outro em permanente processo de modificação é constante desafio, como o é, mais ainda, não esquecer nesta equação o indivíduo, objeto do conhecimento, da atenção, da atuação médica. Evitar o rotulamento, o enfoque meramente da doença, em detrimento do cuidado com o paciente, superando o maniqueísmo da medicina da doença, em contrapartida, em favor da medicina do doente, por sua vez estabelecida desde Hipócrates é tarefa hercúlea, que de resto não exclui a necessidade de adquirir novos conhecimentos.

Doutra parte as novas características da epidemiologia, determinadas por condicionantes ambientais, culturais, sociais, dos costumes, também criam novos desafios a serem apropriada

e em bom tempo enfrentados. São conteúdos que necessitam ser incorporados, que implicam em novos currículos, disciplinas, saberes, em novos approaches educacionais.

Carece ser repensado, mas certamente reforçado, o aprendizado em *anima nobile*. O mesmo pode ser dito quanto ao uso de certos modelos animais, de uns tantos experimentos, no aprendizado prático da fisiologia e da farmacologia. Contra eles se insurgem, inclusive, as sociedades protetoras de animais, tentando mesmo proscrever a experimentação de medicamentos nestes. Levanta-se, do mesmo modo, o hábito mais que centenário, de efetuar o estudo e o ensino da anatomia em cadáveres. Certamente os modelos artificiais, tanto anatômicos quanto computacionais, bem como os mistos, têm sua inegável utilidade, mas não conseguem substituir em toda sua extensão os velhos métodos, referendados pela prática.

Se mudanças são necessárias e inegavelmente o são, como a elas proceder? Entre elas há, muito claramente, que reformular os currículos e, não meramente, na sua feição conteudística. O que implica, para que se obtenha êxito, na presença de uma série de fatores, sobretudo num núcleo de docentes e de discentes altamente motivado, unido, decidido, que estude o que de melhor tem sido feito no mundo inteiro, que não se baseie tão somente no achismo, que bem conheça o contexto local, que disponha, cultive e exercite o poder, sem aspirar ao mero desfrute do mesmo, mas na plena consciência dos altos objetivos a serem atingidos.

O uso dos laboratórios de habilidades, que tem em *Maastrich* um dos seus marcos iniciais e que se espalhou por todos os países desenvolvidos, inclusive com forte inclinação e nota comercial e que se tornou sonho, também, abaixo do Equador, deve ser visto no seu exato local e perspectiva. São úteis sim, mas não precisam, nem devem ser tidos como alvo preferencial, em nome do qual e em cujo altar,

outras atividades devam ser negligenciadas. Quando possível e em proporções adequadas podem e devem ser instituídos, mas sem um privilegiamento *tout court*.

Desenvolver com garra, com empenho, o ensino da boa e velha semiologia (devidamente atualizada), deve ser objetivo maior, utilizando todos os possíveis cenários de ensino, mas sem concessões aos modismos, tendo em conta que o

hospital foi, é e será sempre um *locus* privilegiado para o ensino médico.

Desenvolver, cultivar e dar sempre força à relação médico-paciente, cada vez é maior necessidade, resgatando, através dela o humanismo, do qual a humanidade jamais deve afastar-se, sob pena de negar-se a si mesma. *Humano sum: nihil humani a me alienum puto.*

CRISES EPILÉPTICAS INDUZIDAS POR ABUSO DE COCAÍNA

EPILEPTIC SEIZURES INDUCED BY COCAINE ABUSE

Soniza Vieira Alves Leon¹, Marisa Helena Leite Monteiro²

RESUMO

As manifestações neurológicas observadas em usuários de substâncias psicoativas são merecedoras de múltiplos registros, quando a substância é o álcool. Observamos, contudo, que a literatura é limitada a investigar as manifestações do Sistema Nervoso (SN) de drogas como a cocaína, maconha e outras preparações de substâncias psicoativas, o que, utilizado isoladamente ou em combinação uns com os outros, são a surpreendente variedade de eventos. Analisamos aqui a frequência das manifestações neurológicas do abuso de drogas em uma coorte de pacientes. Encontraram-se capazes de causar 28 (12,4%) pacientes, a utilização exclusiva de cocaína e 28 destes foram selecionados 22 (11,17%) porque não tinham antecedentes de alcoolismo, traumatismo craniano ou outras doenças neurológicas e ao HIV (-) e VDRL (-). A idade média foi de 23,4 anos, todos eram do sexo masculino e a média de início do uso de cocaína foi de 16,2 anos. O tempo médio de utilização foi de 8,27 anos. A via nasal foi a mais prevalente (n = 18). Encontramos registros do uso de cocaína, como intoxicação aguda em 31,8% (n = 7). Cinco (71,4%) sofreram crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas e dois (28,6%) crises focais motoras. O exame neurológico desses pacientes era normal, exceto para hiposmia observados em cinco casos. Seis pacientes sofriam de cefaléia (27,2%), doze dos distúrbios de senso percepção, persecutórios e idéias delirantes e transtornos de humor (54,1%). Nenhum destes pacientes tinha história prévia de epilepsia e todos tinham sofrido convulsões durante os primeiros 60 minutos de uso da cocaína. O EEG, realizado em 22 casos foi normal em 10 (45%) e mostrou paroxismos de ondas teta de projeção temporal em quatro (dois deles sem crise, uma crise com manifestações focais e outras generalizadas com crises tônico-clônicas). Concluimos que nos pacientes com diagnóstico recente de convulsão, o diagnóstico diferencial do abuso de drogas como a cocaína deve ser considerado. A cocaína aumenta a frequência de crises em indivíduos sem história prévia de epilepsia.

Palavras-chave: abuso de cocaína, crises epiléticas.

ABSTRACT

The neurological manifestations observed in users of psychoactive substances are deserving many records when the substance is alcohol. We observed, however, that the literature is limited to investigate the manifestations of the Nervous System (SN) of drugs such as cocaine, cannabis and other preparations of psychoactive substances, which used alone or in combination with each other, are the surprising variety of events. We analyze here the frequency of neurological manifestations of drug abuse in a cohort of patients. We found capable of causing 28 (12.4%) patients by the exclusive use of cocaine and 28 were selected these 22 (11.17%) because they did not have prior history of alcoholism, head injury or other

neurological disease and to HIV (-) and VDRL (-). The average age was 23.4 years, all were male and mean beginning of the use of cocaine was 16.2 years. The average time of use was 8.27 years. The nasal route was the prevalent (n = 18), followed by the combination of injecting drug sucked and sucked and use in three way and gingival mucosa in two (in one associated with injecting drug). We found seizures associated with acute cocaine intoxication in 31.8% (n = 7). Five (71.4%) suffered tonic-clonic generalized seizures and two (28.6%) focal motor seizures. The neurological examination of these patients was normal, except for hyposmia observed in five cases. Six patients suffered from headache (27.2%), twelve of disorders of sense perception, persecutory ideas and delusional disorders of mood (54.1%). None of these patients had prior history of epilepsy and all had suffered seizures during the first 60 minutes of use of cocaine. The EEG, performed in 22 cases was normal in 10 (45%) and showed focal paroxysms of theta waves of temporal projection in four (two of them without crises, a crisis with focal and other medical crisis with generalized tonic-clonic). We conclude that in patients with newly diagnosed seizures differential diagnosis of drugs of abuse such as cocaine should be considered. Cocaine increases the frequency of seizures in subjects without previous history of epilepsy.

Key words: cocaine abuse, epileptic seizures.

¹Programa de Pós-Graduação em Neurologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).

²Serviço de Neurologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Rio de Janeiro/Brasil.

INTRODUÇÃO

As manifestações neurológicas observadas em usuários de substâncias psicoativas vêm merecendo inúmeros registros quando essa substância é o álcool. Observamos, contudo, que a literatura é escassa ao investigarmos as manifestações do Sistema Nervoso (SN) de drogas como a cocaína, preparações de Cannabis e outras substâncias psicoativas, que usadas isoladamente ou em associação umas com as outras, vêm surpreendendo pela variedade de manifestações capazes de provocar¹⁻¹⁹. Desde a década de oitenta vários autores chamavam a atenção para o fato de que a classe médica precisa estar alerta para as múltiplas facetas do abuso de drogas, situação que vem alcançando significativos índices entre as causas de doenças cérebro-vasculares¹⁻⁴, principalmente entre adolescentes e adultos jovens. O primeiro caso registrado de uso de cocaína e infarto isquêmico cerebral publicado por Brust e Richter¹ em 1977. As crises convulsivas durante intoxicação por substâncias psicoativas como a cocaína também vêm sendo relatadas^{11,12} embora com menos frequência do que as crises epiléticas durante a Síndrome de Abstinência Alcoólica. No que se refere a outras substâncias psicoativas como a cocaína, as crises convulsivas são descritas seguindo-se a sensação de euforia, agitação, excitação e distúrbios da atividade motora que, com o aumento da dose passa a manifestar-se por tremores e crises tônico crônicas generalizadas. Eidelberg¹⁹ et al, estudando as propriedades convulsivas da cocaína observaram que a mesma provoca alterações da atividade elétrica do rinencéfalo principalmente da amígdala e córtex amigdalóide, potencializa as respostas dos órgãos de inervação simpática a noradrenalina e adrenalina. A cocaína bloqueia a recaptção de catecolaminas nas terminações adrenérgicas, aumentando as catecolaminas circulantes²⁰. Embora o bloqueio da recaptção de dopamina e a elevação de agonistas excitatórios sejam vistos

como o mecanismo primário das crises epiléticas induzidas por cocaína, é possível que outros neurotransmissores como o ácido gama aminobutírico (GABA) estejam envolvidos^{21,22}. O uso isolado ou associado da cocaína com outras drogas psicoativas vem precipitando manifestações neurológicas como cefaléia, déficits focais transitórios, doenças cérebro-vasculares isquêmicas ou hemorrágicas, polineuropatia e fetopatias, além das crises convulsivas, embora raramente se encontre no diagnóstico diferencial dessas afecções¹⁻⁵.

OBJETIVO

O objetivo deste trabalho será demonstrar a frequência das crises epiléticas em uma população de pacientes usuários de cocaína.

METODOLOGIA

Realizamos estudo prospectivo com usuários de substâncias psicoativas que procuraram um Programa Multidisciplinar que atendia usuários abusivos de drogas psicoativas em um posto de atendimento de ações básicas de saúde da Legião Brasileira de Assistência (PIPPAD). Foram incluídos pacientes atendidos entre maio de 1990 e dezembro de 1991 que apresentavam complicações neuropsíquicas procedentes de uma coorte de 177 atendimentos desse período. Analisamos a frequência de crises epiléticas provocadas pela cocaína considerando a ocorrência das crises até 90 min. após o uso da droga. Os dados foram analisados em planilha Excel e no Programa EPIINFO 6.0.

RESULTADOS

Encontramos 28 (12,4%) pacientes fazendo uso exclusivo de cocaína e destes 28 foram selecionados 22 (11,17%) por não apresentarem história prévia de alcoolismo, traumatismo cranio-encefálico, ou outra doença neurológica e serem HIV (-) e VDRL(-). A média

de idade foi 23,4 anos, todos eram do sexo masculino e média de início de uso da cocaína foi aos 16,2 anos. O tempo médio de uso foi 8,27 anos. A via nasal foi a prevalente (n=18), seguida da associação do uso injetável e aspirado em três e uso aspirado e via mucosa gengival em dois (em um deles associado ao uso injetável). Encontramos crises epiléticas associadas à intoxicação aguda por cocaína em 31,8 % (n=7). Cinco (71,4%) sofreram crises Tônico-clônicas generalizadas e dois (28,6%) crises focais motoras. O exame neurológico desses pacientes foi normal, a exceção de hiposmia observada em cinco casos. Seis pacientes sofriam de cefaléia (27,2%), doze de distúrbios do senso percepção, idéias delirantes persecutórias e distúrbios do humor (54,1%). Nenhum desses pacientes tinha história prévia de epilepsia e todos sofreram crises durante os primeiros 60 minutos de uso da cocaína. O EEG, realizado nos 22 casos foi normal em 10 (45%) e revelou paroxismos focais de ondas teta de projeção temporal em quatro (em dois deles sem crises, em um com crise focal e em outro com crise clínica tônico-clônica generalizada).

Tabela 1: Frequência de crises e via de uso da cocaína

	Pacientes com crises epiléticas (n)	Pacientes sem crises epiléticas (n)
Via nasal	6	12
Nasal/Injetável	1	2
Nasal/Gengiva	0	1
Nasal/Gengiva/Injetável	0	1

DISCUSSÃO

As crises epiléticas são uma condição frequente entre as doenças neurológicas, variando de 0.1 a 0.2% na população em geral. Considerando que a frequência de crises epiléticas na nossa série de pacientes usuários de cocaína foi de 31.8% podemos afirmar que esse diagnóstico deve ser considerado diante de um

evento comicial, independente se focal ou generalizado. O fato de termos encontrado paroxismos de ondas teta temporais no EEG de alguns dos pacientes estudados pode, talvez, ser explicado pelas recentes alterações observadas por outros autores em hipocampo de modelos de ratos com crises induzidas por cocaína^{20, 22}. A via de uso nasal foi a mais associada ao aparecimento das crises epiléticas. A frequência absoluta de indivíduos do sexo masculino pode ser explicada pelo fato da amostra de pacientes ser pequena. Contudo, uma frequência de 31% de crises temporalmente associada ao uso de cocaína como a aqui encontrada, em pacientes sem qualquer história prévia de epilepsia, mostra a importância dessa droga na excitabilidade neuronal e na geração de crises.

CONCLUSÃO

Em pacientes com crises epiléticas recém-diagnosticada o diagnóstico diferencial de drogas de abuso como a cocaína deve ser considerado. A cocaína aumenta a frequência de crises epiléticas em indivíduos sem história prévia de epilepsia.

REFERÊNCIAS

1. Brust JCM, Richter RW. Stroke associated with cocaine abuse. N Y State J Med. 1977;77(9):1473-75.
2. Caplan LR, Hier DB, Banks G. Current concept of Cerebrovascular Disease Stroke. Stroke. 1982;(13):869-72.
3. Chasinoff IJ, Bussoy ME; Javich R; Stack, CM. Perinatal Cerebral Infarction and Maternal Cocaine Use. J Pediatr. 1986;(108):456-9.
4. Alves, SV. Análise da Prevalência das Manifestações Neurológicas em 243 Casos de Abuso de Alcool e outras Drogas. Rio de

- Janeiro, UFRJ/INDC - Tese de Mestrado em Medicina Neurologia, 960 p, 1989.
5. Alves, SV. Alcoolismo: estudo da prevalência de epilepsia em 182 casos. *Arq. Neuro-Psiquiat.* 1990;(48B).
 6. Alves, SV. Fetopatia Secundária ao uso de cocaína crack - Estudo de 1 caso. *Arq. Neuro-Psiquiat.* 1990;(48B).
 7. Alves, SV. Prevalência de manifestações neurológicas em 68 casos de cocaína e outras drogas. *Arq. Neuro-Psiquiat.* 1990;(48B).
 8. Alves, SV. Alcoolismo - correlação entre imagem neuroradiológica sugestiva de atrofia cerebral e década de vida. *Arq. Neuro-Psiquiat.* 1990;(48B).
 9. Alves, SV, Tavares EAM, Lima DR. Alterações eletroencefalográficas em usuários de cocaína. *Arq. Neuro-Psiquiat.* 1992; 50(61).
 10. Alves SV, Novis SAP, Lima DR, Machado JAC. Tomografia Computadorizada em usuários de cocaína - Estudo planométrico da TCC. *Arq. Neuro-Psiquiat.* 1992;50(70).
 11. Alves SV, Tavares EAM, Lima DR. Crises Epilépticas induzidas por intoxicação aguda de cocaína. *Arq. Neuro-Psiquiat.* 1992;50(109).
 12. Alves SV, Novis SAP, Rosso ALZ, Tavares EAM, Lima DR. Seizures induced by cocaine abuse - a prospective study. *The Canadian Journal of Neurological Sciences.* 1993;20(Suppl 4):S149.
 13. Alves SV, Novis SAP, Rosso ALZ, Lima DR. Cerebral Atrophy in cocaine abusers: a prospective planimetric Cranial Computerized Tomography (CT) study. *The Canadian Journal of Neurological Sciences.* 1993;20(Suppl 4):S195.
 14. HOIRISCH, A. Cocaína. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria.* 1985;34(2):71-3.
 15. Levine SR, et al. Crack cocaine associated stroke. *Neurology.* 1987;1849-53.
 16. Lichtenfeld PJ, Rubin DB, Feldman RJ. Subarachnoid hemorrhage precipitated by cocaine snorting. *Archives of Neurology.* 1984;41:223-4.
 17. Tuchman ET AJ. Intracranial Hemorrhage after cocaine abuse. *Jama.* 1987;257(9):1175.
 18. Wojak JC; Flamm ES. Intracranial Hemorrhage and Cocaine Use. *Neurology.* 1987;18:712-15.
 19. Eidelberg E. Acute Effects of Ethanol and Opiates on the Nervous System. *Research Advances in Alcohol and Drug Problems.* 2(4):147-176.
 20. Barnett G, Hawaka R, Resnick R. Cocaine pharmacokinetics in humans. *J. Ethnopharmacology.* 1981;(3):353.
 21. Ye JH, Liu PI, Wu WH, Mcardle JJ. Cocaine depress GABAA current of hippocampal neurons. *Brain Res.* 1997;770:169-75.
 22. Gasior M, Kamininski R, Witkin JM. Pharmacological modulation of GABA (B) receptors affects cocaine-induced seizures in mice. *Psychopharmacology.* 2004;174:211-9.

APOLIPOPROTEÍNA E (APOE) - EPSILON 4 (E 4): IMPORTANTE FATOR DE RISCO PARA DOENÇA DE ALZHEIMER?

APOLIPOPROTEIN AND (APOE)-EPISILON 4 (E 4): IMPORTANT RISK FACTOR FOR THE ALZHEIMER DISEASE?

Ieda Lúcia Pereira Bravo¹, Esther Maria Thereza Guerreiro², Lúcia Marques Alves Vianna³,
Soniza Vieira Alves Leon⁴

RESUMO

A Doença de Alzheimer (DA) tem sido relacionada a inúmeros fatores de proteção e de risco; sejam de natureza genética, racial, cultural, de escolaridade, de sexo e de faixa etária, bem como de uma potencial modulação de genes e de receptores pelo estrogênio. Parece haver íntima relação entre o gene codificador da ApoE, localizado no cromossomo 19, e seus alelos (e2, e3 e e4) e o aparecimento e evolução da DA. O objetivo deste trabalho é identificar na literatura pertinente a associação da ApoE-e4 como fator de risco para DA. Foi realizada revisão sistemática de dez artigos nacionais e estrangeiros, dos últimos sete anos, extraídos das bases de dados Medline, Cochrane e Lilacs e palavras-chaves: “Doença de Alzheimer, Apo-E, fator de risco, fator de proteção”, cotejando os dados obtidos. Os resultados apontam para uma influência desfavorável do alelo e4 e do genótipo homozigótico e4/e4 da ApoE no surgimento e evolução da DA, na maioria dos estudos, apesar de o percentual de ocorrência ser variável nas diferentes populações analisadas. Conclui-se que, mesmo em heterozigose, a simples presença do alelo e4 no genótipo parece representar fator de risco para a existência de DA. Contudo, os alelos e2 e e3 parecem conferir certa proteção ou, quando a doença ocorre, sua manifestação é mais tardia.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer, ApoE, genética.

ABSTRACT

The Alzheimer Disease (AD) has been associated to multiple risk and protection factors, including the genetic, ethnic, gender, age and the scholarships ones, besides a potential genes and receptors modulation induced by oestrogen. The susceptibility for AD has been associated to the gene that codes the apolipoprotein E (ApoE), located in the cromossome 19 and the e2, e3 and e4 alleles. Our objective is identify the relationship between AD and Apo-E gene, using a literature review. It was used the Medline, Cochrane and Lilacs system, and key-words “Alzheimer Disease, Apo-E, risk factor, protective factor”. The paper results shows that e4 allele presence and the homozigosis for e4/e4 confer susceptibility for the development of AD with different frequency among distinct populations. It can be concludes that in heterozigotic patients, the presence of e4 allele represents a risk factor for AD. The e2 and e3 alleles confer certain protection, or, when the disease is expressed associated with their presence, the symptoms are latter.

Key words: Alzheimer Disease, ApoE, genetic.

¹Professora Assistente, Mestre em Neurologia pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).

²Professora Adjunta, Mestre em Neurologia pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).

³Professora Doutora Associada do Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu (Mestrado/Doutorado) em Neurologia (UNIRIO), Decana do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da UNIRIO.

⁴Professora Doutora Adjunta da Disciplina de Neurologia e do Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu (Mestrado/Doutorado) em Neurologia (UNIRIO).

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) foi descrita pela primeira vez em 1906, na Alemanha, por Alois Alzheimer, ao estudar o caso clínico de uma paciente com patologia neurológica ligada à demência. A partir de 1970, a DA tornou-se uma das doenças que mais preocupação tem despertado na comunidade científica mundial. Duas são as causas principais desse fenômeno: a extensão do conceito de DA e o envelhecimento da população. O reconhecimento do mesmo substrato neuropatológico para as formas iniciadas precoce e tardiamente ampliou o conceito de DA que, passou desde então a incluir as formas pré-senil e senil. De início, usava-se a denominação demência senil do tipo Alzheimer, para esta última forma, mas, atualmente, tem sido mais utilizada a denominação DA para ambas³.

A prevalência da DA aumenta progressivamente com a idade. O envelhecimento da população, fenômeno que se restringia a países ricos, tem-se generalizado, aumentando o risco das doenças degenerativas em todo o mundo, particularmente da DA⁴.

A partir da década de 80, começam a ser registrados no Brasil os primeiros estudos populacionais sobre a prevalência de demência e os registros de casos de DA. As principais conclusões desses estudos são que a DA é a forma mais freqüente de demência no país e que a baixa escolaridade associa-se à maior prevalência. Estudos caso-controle sugerem que o papel da ApoE possa ser menos importante como fator de risco para DA em nossa população; o que parece não corresponder aos achados em outras regiões do planeta¹¹.

ApoE é uma proteína do plasma relacionada com o transporte de colesterol e codificada por um gene localizado no cromossomo 19. Em 1993, estudo genético da

DA, realizado na Universidade da Califórnia, chegou à conclusão de que este gene codificador da ApoE tem forte ligação com a DA. Estudos genéticos posteriores vêm confirmando que este gene é o maior determinante de fator de risco biológico para DA. O gene possui três alelos (e2, e3 e e4) e seis fenótipos correspondentes. Os portadores do alelo e4 parecem ter maior possibilidade de desenvolver a doença, na maior parte dos grupos étnicos. Além disso, os homocigotos (e4/e4) tendem a apresentar os sintomas de DA mais precocemente².

Uma modulação alelo-dependente de regulação de ApoE, estrogênio-induzida, ao nível de receptores, pode estar envolvida na elevação do risco para DA em mulheres portadoras de um alelo e4. Ainda não está claro o papel protetor do estrogênio relacionado à regulação de ApoE. Embora os dados indiquem interação entre estrogênio e ApoE no processo de DA, a expressão da ApoE parece ser regulada por um mecanismo genômico e modificada pelo polimorfismo de ApoE, sugerindo ser a presença do alelo e4 o maior fator de risco para a doença⁶.

OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão sistemática da literatura, cotejando os dados publicados sobre a associação entre ApoE e DA.

METODOLOGIA

Foi realizada revisão sistemática, coletando-se artigos a partir das bases de dados Medline, Lilacs, Cochrane, dos últimos sete anos, utilizando-se as palavras-chaves: "ApoE, Doença de Alzheimer, genética". Os resultados foram apresentados por distribuição de freqüência e tabulados.

Tabela 1: Descrição dos estudos avaliando a relação entre a ApoE4 e a DA

Autores/ano	Desenho do Estudo	Tempo seg.	População	Idade	Resultados
Farres LA et al 1997	caso-controle	--	200 pessoas com DA e 200 controles sadios, nos EUA, de origem caucasianas	65-85 anos	15% de APOE 4 em indivíduos com DA e 8% nos controles
Larrandaburu M et al 1999	caso-controle	--	112 indivíduos caucasóides do Rio Grande do Sul, sendo 12 com DA e 100 controles são	> 60 anos	Frequência do alelo e4 em 12 portadores de DA = 33,3% e em 100 controles = 11%
Robert Fredland et al 2002	transversal (prevalência)	--	Todos os idosos (821) residentes na comunidade árabe de Wadi Ara, ao norte de Israel	65-85 anos	85% da população tinha DA e somente 15% destes, o gene APOE 4
Yi Chuan Xue Bao et al 2003	caso-controle	--	160 pacientes com DA e 195 grupo-controle saudável. Benjing, China	60-85 anos	A APOE 4 esteve presente em 79,5% dos 160 pacientes com DA. No grupo controle foi observada predominância de APOE 2 e 3
Lavretsky H et al 2003	coorte	3a	49 indivíduos na meia idade e mais velhos, selecionados aleatoriamente, com DA, na Califórnia, EUA	51-85 anos	41% portadores de e4 e 59% sem e4. Sintomas depressivos mais severos, significante declínio cognitivo, maior declínio de memória verbal nos expostos ao alelo e4
Khachatunan AS et al 2004	transversal (prevalência)	--	3.308 homens / mulheres da Faculdade de Medicina / Univers. De UTHA, EUA	65-85 anos	A DA foi constatada em 72% dos pacientes e 60% deste grupo tinham o genótipo APOE 4
Rosich Estrago M et al 2004	caso-controle	--	De 1.022 cidadãos espanhóis foram selecionados 733 com demência e 205 controles são	--	68% tinham DA, 27% deficiência cognitiva e 5% outras neuropatias. Observou-se que o genótipo da APOE 4 está associado à DA e à deficiência cognitiva
Luthra K et al 2004	caso-controle	--	120 idosos de uma comunidade rural no norte da Índia. 54 com DA e 76 saudáveis	> 65 anos	A APOE 4 foi significativamente maior no grupo com DA do que no grupo controle, onde predominou a APOE 2 e 3
Mosconi L et al 2004	experimental "FDG-PET Study"	1a	86 idosos com DA e 35 controles são de sexo e idade correspondentes entre si, em Florença, Itália	60-85 anos	53,5% não portadores de e4, 31,4% com e3 / e4 e 15,1% com e4 / e4. Observou-se redução do metabolismo cerebral da glicose nos dois últimos grupos em relação ao primeiro e aos controles
Estevez-Gonzalez A et al 2004	coorte	2a	130 portadores do alelo e4 mais 146 com genótipoe3 / e3, em Barcelona, Espanha	> 60 anos	Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à memória pré-clínica característica da DA

RESULTADOS

Farrer et al.², nos Estados Unidos, estudaram 400 idosos de origem caucasiana, entre 65 e 85 anos, e identificaram 15% de ApoE 4 em 200 com DA e 8% em 200 controles saudáveis.

Larrandaburu et al.⁷ analisaram a frequência do alelo e4 em 12 indivíduos com DA e em 100 controles saudáveis, numa população caucasóide do sul do Brasil, e encontraram 33,3% e 11%, respectivamente.

Robert Friedland et al.¹² estudaram uma população de idosos árabes (n=821), ao norte de Israel, e 85% deles tinham DA, contudo somente 15% destes, o gene da ApoE 4.

Yi Chuan Xue Bao et al.¹⁴, na China, analisaram 160 pacientes com DA e a ApoE 4 esteve presente em 79,5% dos pacientes e, no grupo controle, estavam presentes a ApoE 2 e 3.

Lavretsky et al.⁸, em estudo prospectivo, com follow-up de três anos, na Califórnia, EUA, identificaram sintomas depressivos mais severos, significativo declínio cognitivo, maior declínio de memória verbal em 41% de 49 indivíduos com DA, entre 51 e 85 anos, do que nos 59% restantes. Os primeiros eram portadores de e4 e os últimos não portadores.

Khachaturian et al.⁵ identificaram a DA em 72% de 3.308 pacientes da Faculdade de Medicina da Universidade de Utha (EUA) e 60% deste grupo tinha o genótipo ApoE 4.

Rosich Estrago et al.¹³ estudaram 773 pacientes espanhóis com demência e constataram que 68% tinham DA e 27% deficiência cognitiva; e concluíram que o genótipo da ApoE 4 está associado à DA e à deficiência cognitiva.

Luthra et al.⁹ estudaram 120 pessoas de uma comunidade rural no norte da Índia, sendo 54 com DA e 76 saudáveis, verificando que a ApoE 4 foi significativamente mais presente nos pacientes com DA e ApoE 2 e 3 predominaram no grupo controle.

Mosconi et al.¹⁰, ao estudarem o metabolismo cerebral da glicose na DA,

encontraram redução do metabolismo nos portadores dos genótipos e3/e4 e e4/e4 em relação aos não portadores de e4 e aos controles saudáveis (35 indivíduos), numa população de 121 idosos, entre 60 e 85 anos, em Florença, na Itália, considerando-se sexo e idade correspondentes entre si. Dentre os 86 portadores de DA, 53,5% não tinham o alelo e4; 31,4% tinham genótipo e3/e4 e 15,1% possuíam e4/e4.

Estevez-Gonzalez et al.¹ constataram que não houve diferença significativa entre 130 portadores do alelo e4 e 146 portadores do genótipo e3/e3, quanto à memória pré-clínica alterada, característica da DA, em 276 indivíduos com mais de 60 anos em Barcelona, na Espanha.

DISCUSSÃO

Dos dez artigos consultados oito encontraram importante associação entre a ApoE 4 e a DA. Como pode ser acompanhado na Tabela 1, o tamanho das amostras, os tipos de estudo, a localização geográfica e etnia das comunidades estudadas foram muito variados porém, salvo duas exceções, os resultados apontam para a evidência científica de nítida influência desfavorável do alelo e4 e do genótipo homocigótico e4 / e4 da ApoE no aparecimento e evolução da DA. A frequência do alelo e4 nos indivíduos expostos à DA variou, de 15% na população árabe a 79,5% dos 160 pacientes analisados na China. Apenas duas pesquisas apresentaram resultados divergentes. Na primeira, em Barcelona, a presença da ApoE 4 não determinou diferença significativa quanto à perda da memória pré-clínica, característica da DA, tanto nos portadores do alelo e4 como do genótipo e3/e3. Na segunda, na comunidade árabe de Wadi Ara, o genótipo ApoE 4 foi encontrado somente em 15% dos pacientes com DA, entretanto, foi constatada alta prevalência de DA nesta população (85%).

Em três artigos, a ApoE 2 e 3 parecem conferir proteção para DA, embora o tempo de

acompanhamento tenha sido pequeno para se analisar o aparecimento de DA.

Estudos relativos à demência enfrentam três grandes obstáculos: a ausência de teste diagnóstico que possa ser aceito como “padrão-ouro”, a interferência dos critérios diagnósticos utilizados, e a dificuldade na utilização de testes neuropsicológicos validados, no Brasil e em outros países, que podem ter acurácia muito diferentes, dependendo de fatores culturais e sociais e necessitando de adaptação de itens ou de modificação dos escores de corte.

Mais estudos randomizados, prospectivos, multicêntricos, com maior número de participantes e de informações precisas, com critérios metodológicos mais homogêneos entre os pesquisadores devem ser realizados, buscando responder à questão formulada, com vistas a uma futura meta-análise.

CONCLUSÃO

1. O alelo ApoE e4 parece ter uma participação importante na etiopatogenia da DA.
2. A ApoE 2 e 3 parecem conferir uma proteção na DA ou, quando a doença ocorre, sua manifestação é mais tardia.
3. Indivíduos heterozigotos, por exemplo: e2/e4, e3/e4, parecem não ter proteção para DA, pelo simples fato da presença do alelo e4 no genótipo, sugerindo sua contribuição como o maior fator de risco no aparecimento e evolução da DA.
4. Outros genes e fatores, tais como: sexo, idade, tipos raciais, grau de escolaridade, estrogênio-terapia, parecem participar na fisiopatologia da DA.

REFERÊNCIAS

1. Estevez-Gonzalez A, et al. Preclinical Memory Profile in Alzheimer Patients With and Without Allele ApoE-epsilon 4. *Eur Neurol*. 2004;51(4):199-205.
2. Farrer LA, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer's disease. *JAMA*. 1997;278:1349-56.
3. Jorm AF. The epidemiology of Alzheimer's disease and related disorders. London: Shapman and Hall; 1990.
4. Kalache A. Prefácio. In: Chaimowicz F. Os idosos brasileiros no século XXI: demografia, saúde e sociedade. Belo Horizonte: Postgraduate, 1998.
5. Khachaturian AS, et al. ApoE-epsilon 4 Count Affectage at Onset of Alzheimer, but not Lifetime Suceptibility: The cache county study. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(5):518-24.
6. Lambert JC, et al. The allelic modulation of apolipoprotein E expression by oestrogen: potential relevance for Alzheimer's disease. *J Med Genet*. 2004;41(2):104-12.
7. Larrandaburu M, et al. Determinação das variantes alélicas da apo E em pacientes com doença de Alzheimer no Rio Grande do Sul. *Rev Bras Gen*. 1999;20(supl.):215.
8. Lavretsky H, et al. Apolipoprotein epsilon 4 allele status, depressive symptoms and cognitive decline in middle-aged and elderly persons without dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2003;11(6):667-73.
9. Luthra K, et al. ApoE gene polymorphism in Indian patients with Alzheimer's Disease and vascular dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004;17(3):123-5.
10. Mosconi L, et al. Brain metabolic decreases related to the dose of the ApoE e4 allele in Alzheimer's Disease. *Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(3):370-6.
11. Nitrini R. Epidemiologia da Doença de Alzheimer no Brasil. *Revista de Psiquiatria Clínica*. 1999;26(5):262-7.

12. Robert Friedland, et al. Genetic and Environment Risk Factors for Alzheimer's Disease in Israeli Arabs. *J Molec Neurosci.* 2002;19:239-45.
13. Rosich Estrago M, et al. Dementia and cognitive empairment pattern: it's association with e4 allele of the ApoE. *Rev Neurol.* 2004;38(9):801-7.
14. Yi Chuan Xue Bao, et al. Apolipoprotein E gene polymorphism and Alzheimer Disease. National Laborat of Medical Molec Biology, Inst. of Basic Medical Sciences. 2003;30(12):1167-70.

ESQUECER NO ENVELHECIMENTO: PERSPECTIVA DE BOA VIDA EM NIETZSCHE

FORGETTING DURING THE AGING: A GOOD LIFE PERSPECTIVE UNDER NIETZSCHE PHILOSOPHY

Lucas Pereira Jorge de Medeiros¹

RESUMO

Ao folhear as páginas científicas e apreender o senso comum da cultura contemporânea, podemos observar o velho, ou aquele que envelhece, sentado a contemplar a sentença: esquecer é erro, extravio, sofrimento. A memória seria, então, uma dádiva, uma virtude, um bem. O artigo dá as mãos ao filósofo Friedrich Nietzsche para colocar a faculdade do esquecimento em perspectiva, criticando a reverência ao sentido histórico do homem e iluminando a afirmação do esquecimento como força de renovação e renascimento, força de criação e fonte de boa vida no envelhecimento.

Palavras-chave: Envelhecimento; esquecimento; memória; Nietzsche.

ABSTRACT

While reading scientific pages and grasping the common sense of the contemporary culture, we could observe the older, or those who ages, seated contemplating their sentence: forgetting is a mistake, misplacement, suffering. The memory would be, at the time, a gift, a virtue. The article intends to analyse the forgetting faculty through Fredrich Nietzsche perspective, criticizing the reverence to the man 's historic feeling and illuminating the affirmation of the forgetting like renovation and revivation power, creation power and good life in the aging.

Key words: Aging; forgetting; memory; Nietzsche.

¹Médico pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).

INTRODUÇÃO

ENVELHECER, A VIDA QUE PASSA

Envelhecer é mudar. O irrefreável movimento das horas no compasso de um hiato de quem chega para a vida e vai dela se despedir. Envelhecer é se perceber provisório a cada instante, é perceber que o mundo, da inesperada tempestade de chuva, de na testa a ruga, ao abraço desavisado de um filho, do adoecer para cura, o mundo é mudança. Envelhecer é ser apresentado, sem cerimônias, à instabilidade do vir a ser, à instabilidade do que virá.

Simone de Beauvoir (BEAUVOIR, 1990, p. 445), ensaiando sobre *a velhice*, define que “existir, para realidade humana, é temporalizar-se”. A idade modificaria nossa relação com o tempo; “ao longo dos anos, nosso futuro encolhe, enquanto nosso passado vai se tornando pesado.” O passado. Por nós visitado e revisitado através do que o homem significou como memória. A memória seria a faculdade de guardarmos, dentro das casas seguras que gostaríamos de morar, aquilo que na vida nos atravessa: pessoas, sentidos, palavras, afetos, discursos, verdades, mentiras, lágrimas e sorrisos.

O velho traz em sua bagagem, queira ou não, os objetos do seu passado, e mesmo que seja freqüentador assíduo das aleluias de um bom viver, carrega consigo, inevitavelmente, saudade e dor de perceber que o que passou não volta jamais.

*“Ó que saudades que eu tenho
Da aurora da minha vida
Da minha infância querida
Que os anos não trazem mais.”
(ABREU, 1947, p.37)*

O velho tem lembranças que se acumularam num longo livro, onde páginas de vida podem trazer escritos com letras impressas a ferro e fogo. Escritos de boa e má sorte. Simone

de Beauvoir (1990) nos dá o testemunho: “*Nos monumentos fúnebres que marcam minha história, sou eu que estou enterrada*”.

Marcas da vida que acabam por exigir do velho uma profunda solidariedade com os capítulos que passaram e, por outro lado, um desrespeitoso desprezo com a história a se escrever. Um “e viveram felizes para sempre” às avessas, no qual o fim do livro é antecipado em nome de um casamento estável entre o presente e o passado, onde a relação extraconjugal do presente com o futuro fica negligenciada. Há vida, mas ali há vida cristalizada, há vida engessada, vida contra a mudança. Vida apenas passada, vida morta.

O ESQUECIMENTO, SOMBRA OU LUZ?

Nos corredores das ciências da saúde e no imaginário popular, a memória, nos dias de hoje, é somente prodígio. Quando nos “falha” a memória, o sentimento é de perda, de falta, de ausência, de despedida – algo, então, ficará para sempre esquecido na sombra do passado.

Emmanuel Berl, ao escrever *Sylvia*, nos mostra o desengano de sentir a memória, na velhice, lhe ser infiel: “*Meu passado me escapa. Puxo de um lado, puxo de outro, e só me resta na mão um tecido podre que se esfiapa. Tudo se transforma em fantasma ou mentira.*” (BEAUVOIR, 1990, p.450).

O esquecimento fica sentado no banco dos réus à acusação da nossa cultura: esquecer seria diminuição de vida. Quem esquece, padece.

Para Mauriac “*as lembranças na idade avançada são formigas cujo formigueiro foi destruído. O olhar não pode seguir nenhuma delas por muito tempo.*” (BEAUVOIR, 1990, p.449).

As necessidades da educação, do convívio social, das engrenagens para sobrevivência enquanto somos personagens do jogo de nossa cultura, fazem da memória qualidade para se adaptar e sobreviver nesse jogo. A memória é

condição para permanecer vivo na medida em que são as regras, as lógicas, os conceitos nela imprimidos que nos localizam em meio ao caos das forças que incidem sobre a vida. Vida que nos leva ao sabor de suas circunstâncias.

O descortinar da análise deste artigo não é a crítica à memória. Criticar-se-á a reverência ao excesso de memória e, mais do que isso, criticaremos o esquecimento como incondicional sinônimo de sombra, de extravio, de erro.

Importante desviar a trilha do caminho argumentativo para breve consideração.

A gerontologia, na medicina do envelhecimento, traz parágrafo sublinhado no que tange o esquecimento patológico: as demências.

Conta a história que Oribasius, médico pessoal de um imperador de Roma, propunha uma condição patológica em que a observação da calvície e da lentidão dos movimentos corporais estavam associadas à perda intelectual, o que caracterizava a existência de uma atrofia cerebral (TAVARES, 2005, p.15). Séculos passados, vemos o conhecimento científico médico, hoje, descrever os quadros clínicos das demências com maior precisão.

As demências, com uma prevalência estimada nas populações idosas em taxas que variam de 1,5% a 12%, em concordância progressiva com o aumento da faixa etária (FRATIGLIONE, 1999, p.365), são questões de saúde mental as quais as frases desta crítica não contemplarão. Demência, diagnóstico médico, fonte de impacto psicológico e comportamental, é condição patológica que merece outro tipo de contorno, onde o obstáculo é outro, a reflexão filosófica outra, um possível enfrentamento saudável outro, e a experiência de julgamento conceitual distinta.

Retornando do viés, nos propomos a jogar uma luz sobre o mito do esquecimento como perda de vida, como falha, como somente defeito e perturbação de um estado normal.

Lugar comum na contemporaneidade, ainda mais no universo do velho, daquele que se percebe envelhecendo, é o medo de esquecer. É o medo de ser traído pela memória. Um medo de ver escorrer por entre as mãos e as rugas, a sua história, sua memória, seu passado.

Focos de luz sobre os ídolos que fazem do esquecimento apenas desvantagem para a vida.

“Derrubar ídolos (minha palavra para ideais) - isto sim é meu ofício.”

(NIETZSCHE, 2004, p.18)

Esquecimento não é apenas sombra. Esquecer pode ser luz. Esquecimento é, ao mesmo tempo, sombra e luz. Esquecer para envelhecer bem é a bandeira que, agora, defenderemos. Pedimos licença para trazer a ilustre companhia de Friedrich Nietzsche nesta empreitada.

O SENTIDO HISTÓRICO E O ESQUECIMENTO EM NIETZSCHE

Qual a nossa sensação ao observar um animal? Um animal qualquer, que numa análise primeira, é desprovido de linguagem, é sem arte, sem política, esse ser que, a princípio, não é dotado da capacidade de pensar. A princípio. Uma vaca, um cachorro, um gato, uma águia.

Em nós, é consoante perceber o despertar de sentimentos diversos pelo animal. De afeição, também aflição, de encantamento, talvez medo, sentimentos de candura ou inocência, sentimento de pena, e, comumente, de superioridade do humano frente à pequenezza daquele outro, o animal.

O humano, no antropocentrismo do seu olhar, colocando-se no centro da existência, é a medida, o metro, de todas as coisas. O animal seria um humano mal acabado.

Trazemos agora a voz de Nietzsche, que em 1873, escreveu: *“Observe-se um rebanho que pasta; ignora o que foi ontem e o que é hoje”*

(NIETZSCHE, 1973, p.105). O animal, diferente do homem, não traz consigo bagagem do passado. Não está temporalizado. Naquele momento, em que se integra à natureza, no pasto, o animal é incapaz de olhar para trás. É incapaz, também, de preocupar-se com aquilo que ainda não olhou, com o que virá. Não tem olhos para o passado nem para o futuro.

O animal no *flash* fotográfico de um instante, “*ligado ao seu prazer e a sua dor*” (NIETZSCHE, 1973, p.105), sem sofrimento pelo que não tem ou tédio pelo que já tem. A melancolia ou a depressão são substantivos que desconhece. O animal vivendo: corre, anda, come, descansa, digere, se agita, se acalma, se surpreende, come de novo, digere, descansa, corre mais uma vez. Passeia. Eis que o homem olha para o animal e se descobre diante de um novo sentimento: a inveja. O homem inveja a felicidade do animal. (NIETZSCHE, 2003, p.7).

“*Porque é que não me falas da tua felicidade? Porque é que te limitas a olhar-me?*” (NIETZSCHE, 1973, p.105) - pergunta o homem ao animal. A resposta não vem. O animal gostaria de responder ao homem que é feliz porque sabe esquecer. Mas até a resposta que daria acaba na sombra de seu esquecimento, e por isso ele silencia. O homem sob o olhar de um animal que sabe esquecer, também silencia e se admira. (NIETZSCHE, 2003, p.7).

A admiração do homem pelo animal, aquele outro, é o que Nietzsche vem trazer para introduzir a idéia que vai de encontro ao tempo em que vivia, e como ele mesmo caracterizava como uma idéia intempestiva - uma idéia que não mora no tempo em que é dita. Nietzsche (2003), em sua consideração intempestiva nos desloca de nossos assentos comuns do senso comum e lança para os nossos dias a idéia da “desvantagem da história para a vida”. A vantagem do esquecimento para viver.

“[...] *padecemos todos de uma ardente febre histórica e ao menos devíamos reconhecer que padecemos dela.*” (NIETZSCHE, 2003, p.6).

A febre histórica a que se refere, fala do pesado fardo que pode representar o passado de quem já passou pela vida, atravessado pelas marcas de ferro e fogo inerentes a quem vive. “*Por mais longe que vá, por mais depressa que corra, as suas algemas seguem-no*” (NIETZSCHE, 1973, p.105). Fantasmas, entulho de emoções, barulhos de correntes arranhando o chão, feridas abertas, feridas cicatrizadas, mas feridas que nos lembram a todo momento de nosso sentido histórico.

O homem como uma coleção de muitas páginas de história, e de algumas extraordinárias, páginas que se amassaram e se dobram no nosso passado a reivindicar uma tortuosa estrada de retorno. O homem dobra-se em si mesmo e retorna ao passado para rever memórias quer queira ou não, pois tratam-se de páginas mal viradas. Páginas que exigem lembrança - “*que torna pesada sua caminhada como um invisível fardo de trevas*” (NIETZSCHE, 1973, p.106). Lembranças estas que cristalizam, paralisando o presente e deixando o homem com as costas viradas para o seu futuro, costas viradas para o que virá.

Será, então, que deveríamos olhar o esquecimento como apenas sombra? Esquecimento pode, então, realmente ser luz? O homem velho deve aprender a esquecer? São estas as perguntas que iremos responder.

O HOMEM, MEMÓRIAS PARA ESQUECER

A literatura de 1942 nos traz um personagem pitoresco criado pelo escritor argentino Jorge Luís Borges. Irineu Funes, “o memorioso” é o protótipo daquilo que Nietzsche chamaria de excesso de sentido histórico, e é ele, Funes, o observado no conto de Borges (2001).

Funes possuía uma memória prodigiosa, cronométrica, gigantesca.

Funes dizia que tinha ele, sozinho, mais recordações que as que somadas tiveram todos os homens desde que o mundo é mundo. Recordava-se de tudo, “[...] *as formas das nuvens austrais do amanhecer do trinta de abril de mil oitocentos e oitenta e dois e podia compará-las na lembrança aos veios de um livro encadernado em couro que vira somente uma vez e às linhas de espuma que um remo levantou no Rio negro na véspera da batalha do Quebracho.*” (BORGES, 2001, p.25).

No entanto, era Irineu Funes um infeliz. Os pormenores que lhe desenhavam a exata memória sufocavam-lhe de uma tal forma que era incapaz de fechar os olhos para dormir. Vivia isolado, em agonia, perdido em lembranças e mais lembranças cristalizadas. Tentava, dia e noite, distrair-se do mundo que lhe marcava a alma. Tentava em vão. Era preciso esquecer alguma coisa, era preciso abstração, precisava subtrair, era preciso pensar, mas o excesso de história o afogava nas minudências de seu mundo. Era, então, impossível seguir na vida com alegria e renovação. Tudo era estático. Morreu Funes, em meio aos caprichos da memória e do sentido histórico exagerado, aos 21 anos, de congestão pulmonar.

O esquecimento é para nós, nas linhas desta crítica, uma faculdade desmerecida no homem. Antes de tudo uma faculdade a ser revista e revalorada. Esquecer, no entender de agora, é força mutante, é ingrediente fundamental para transformação, para o novo olhar da nova perspectiva. Para mudança. E viver é, aqui, para nós, sinônimo de mudar.

Funes seria o que Nietzsche chamaria de dispéptico. O homem que não conhece ou prefere desconhecer a faculdade do esquecimento. O homem impossibilitado de realizar a digestão da maneira fisiológica, de maneira funcional.

Em *A Genealogia da moral*, patologicamente “*o homem em que não funciona*

esse aparelho amortecedor é um verdadeiro dispéptico, nunca sai de nada” (NIETZSCHE, 1987, p.28). Se não funciona, de maneira harmoniosa e funcional, o estômago do espírito - esta faculdade do esquecimento -, o diagnóstico é o de dispepsia.

O alimento oferecido pela vida ao homem, aquilo que, enfim, estará guardado dentro deste homem, esta sua história, ficará mal assimilada. O resultado é uma ruminação do conteúdo de história mal digerida, um apodrecimento do passado, um desconforto da doença de si mesmo. Um mal-estar de si mesmo.

Quando doentes do excesso de memória, nos tornamos fracos, incapazes de levantar do leito de enfermos, e olhando somente para dentro, para a interioridade, deitamos sob os lençóis do ressentimento - “o ressentido é alguém que nem age nem reage realmente” (MACHADO, 1999, p.64). Sem ação, o ser humano é corroído pela ferrugem da inércia, corroído pelo tempo que corre e não espera esse homem que permanece imóvel. Esse homem que permanece com os olhos colados nas fotografias de seu museu.

A HISTÓRIA E A VIDA

“*Somente na medida em que a história serve à vida queremos servi-la.*” (NIETZSCHE, 2003, p.5).

O velho ou quem se percebe envelhecendo perguntaria: então risco o meu passado do diário da minha vida? Viro as costas para minhas memórias? Assim minha existência é mais alegre e afirmativa?

Simplista a pergunta para a altura da perspectiva proposta na filosofia até aqui então discutida. A história é, como já antecipado, fundamento básico para o processo da vida humana sobre a terra, e fala ainda e, principalmente, das vidas que se encostam e se comovem - a vida de um movimenta a vida do outro. Só através dos registros da memória

sabemos os contornos dos nossos horizontes: horizonte de quem enxerga o mundo através dos olhos do homem e horizonte de quem enxerga os homens através dos olhos do mundo.

O homem afirmar a história, segurando sua memória nos braços, só tem sentido se esta história estiver comprometida na expansão da vida, se estes braços se tornarem mais fortes para gerar mais vida. A cultura histórica só é saudável quando o juiz que a condena ou absolve é a própria vida. A memória só tem sentido para nós se ela for *“dominada e conduzida por uma força mais elevada e não quando ela mesma domina e conduz”*(NIETZSCHE, 2003, p.17).

Coloque agora frente a frente o velho e a criança. Anos de vida e o ponteiro do relógio a marcar com sensibilidades distintas a passagem de mais um segundo em suas histórias.

O velho, nosso personagem principal. Sua interioridade enriquecida, seus bens de valor tão caros. Do outro lado, o lado de fora de um velho, sua pobre exterioridade, com frequência, dita desinteressante, a ser moldada pelos óculos, moldada pela comparação das experiências interiores e anteriores. Olhos que se desacostumaram ao olhar de surpresa, um olhar em que não se tenha sempre o metro, a medida prévia, como fonte de comparação. O velho de interioridade imensa e de exterioridade tão tímida.

A criança, esse antípoda do velho. O mundo interior da criança é precário, incompleto por imaturo, e por isso ávido pela exterioridade. A criança brinca, entre as cercas do passado e do futuro, cercas estas que ela não toca e não vê. Desconhece passado e futuro. Ocupa-se com o novo. Este mundo da criança, na profundidade do seu instante, em uma *“bem-aventurada cegueira.”* (NIETZSCHE, 2003, p.8). Para a criança é na exterioridade que mora o que realmente interessa. A criança brinca em experimentar o instante, o presente.

O velho corre sérios riscos de vida – leia vida com a simbologia mais rica, de nascer e renascer, que a palavra traz. Quando o velho nega a possibilidade de vida inesperada, quando não abre o abraço para o devir, quando se fecha para a exterioridade, passa a segurar com vigor as relíquias do seu passado. Relíquias que tornam-se fonte de descrença, diminuição e depreciação do futuro, do novo, da mudança.

O velho está descrente, esse velho que expulsou a possibilidade de se perceber criança. Ele mora dentro de seu próprio museu. Na interioridade das memórias, desse “supermemorialismo” (FEITOSA, 2000, p.15), o velho deixa, então, de correr no compasso do tempo, do tempo presente, no *flash* do instante, na luz surpreendente da exterioridade e opta, em definitivo, por uma aposentadoria precoce.

No envelhecer, passa a receber, como aposentado da vida, os proventos e vencimentos para os quais contribuiu e fomentou: ressentimento, saudade do que teve, angústia pelo que perdeu, sofrimento pelo que é sua vida, fraqueza por ser velho e sombra. Vida de sombra.

CONCLUSÃO: O VELHO E A CRIAÇÃO

*“Parei de lutar contra o tempo
Ando exercendo instante
Acho que ganhei presença”*

(MOSÉ, 2004, p.84)

A filosofia de Nietzsche nos trouxe esta nova perspectiva: o esquecimento como fenômeno engrandecedor da nossa existência, como condição afirmadora da vida.

Nietzsche e estes parágrafos, entretanto, não se propõem a instaurar novas leis em tábuas que, pela necessidade humana de segurança, tornariam-se mitos, credos, verdades absolutas.

Nietzsche fundava a recusa em se tornar santo; *“Retribui-se mal a um mestre, continuando-se sempre apenas aluno [...] Agora, eu vos mando perder-vos e achar-vos a vós*

mesmos; e somente depois que todos me tiverdes renegado, eu voltarei a vós.” (NIETZSCHE apud FEITOSA, 2000, p.7).

O velho tem, nesta perspectiva nietzschiana, um presente da vida: a faculdade do esquecimento. Para envelhecer colocando uma aliança de amor na mão da vida é preciso, antes de tudo, aprender a amá-la.

É preciso amar a vida como ela se apresenta a nós. Essa vida tão sem cerimônias no despreendimento sem permeios que tem com relação ao tempo. A vida é filha do tempo. Amar a vida para bem vivê-la é amar a vida como mudança, amar a vida como instável, amar a vida que se transforma dia após dia, segundo após segundo, no compasso das horas e, por que não, aprender a amar essa vida que envelhece.

Uma força que afirma esta vida mutante deixa aqui, agora, o endereço em que habita: o esquecimento.

A força plástica, regeneradora e curativa é uma força ativa: o esquecimento que permite a digestão das experiências - esquecer é dar condições para gerar o futuro, “uma força grávida de futuro” (WILKE, 2000, p.157). O esquecimento como força ativa é a ponte para a vida que se regenera, se cura, se renova, muda de nome, muda de rosto, muda de idade. O esquecimento é uma força de mudança.

O esquecimento e a vida no encontro em pleno altar, assinando o juramento comum: esquecer para poder renovar a vida.

Uma brisa de frescor para o peso do passado, para o fardo da história dispéptica, são estas palavras de Nietzsche (2003): “[...] *é sempre uma coisa que torna a felicidade o que ela é: o poder-esquecer ou, dito de maneira mais erudita, a faculdade de sentir a-historicamente durante a sua duração.*” Este estado a-histórico nos transporta para uma imagem a todos familiar: uma festa. Sim, uma festa, uma verdadeira festa, onde há comemoração e afirmação da vida.

Afirmção do nosso mundo; “*este mundo, nosso mundo.*” (NIETZSCHE, 2001, p.74).

A festa seria um momento de “suspensão do tempo ordinário em um tempo glorioso” (FEITOSA, 1999, p.58). A festa, no olhar de Nietzsche, é tempo de excesso, de plenitude, de transbordamento, é tempo de surpreender-se pelo inesperado, é tempo de perder o equilíbrio. “A lei da festa exige que seus participantes se entreguem totalmente, correndo risco de perderem-se de si mesmos”.

O velho deve desarmar-se de preconceitos. Uma festa é lugar de jovem - diria aquele que envelhece. Lugar de jovens, uma vírgula. O velho deve se permitir entrar numa festa. Aos cinquenta ou aos noventa anos, é sempre tempo de se arriscar a esquecer as lembranças que paralisam, lembranças que enfraquecem. É sempre tempo de esquecer e se entregar à festa da vida.

As pernas podem realmente faltar, a lembrança dos passos outrora ensaiados podem se perder, o ritmo de uma ou outra música pode parecer não ideal. Mas é preciso deixar-se receber o convite para a festa e aceitar o convite para dançar. Ali, no compasso do passo, no inebriamento do instante, estaremos fora da história, esqueceremos de ser o que esperamos de nós. E só assim podemos criar e recriar nossas vidas.

Envelhecer é mudar. O irrefreável movimento das horas no compasso de uma dança de quem chega para vida e vai dela se despedir.

Na infância, na juventude, ou na melodia dos cinquenta até os noventa anos é sempre tempo de mudança. É tempo de festejar, de dançar, de lembrar, de esquecer, de morrer e renascer.

REFERÊNCIAS

1. Abreu C. Obras completas de Casimiro Abreu. Rio de Janeiro: Zélio Valverde; 1947.

2. Beauvoir, S. A Velhice. Trad. Maria Helena Franco Monteiro. Rio de Janeiro: Nova Fronteira; 1990.
3. Borges, J. Ficções. Trad. Carlos Nejar. São Paulo: Globo; 2001.
4. Feitos AC. Da utilidade do esquecimento para a filosofia. In: Feitosa C., editor. Assim falou Nietzsche: memória, tragédia e cultura. Rio de Janeiro: Relume Dumará; 2000.
5. Feitosa C. Ex-verter a metafísica: a questão do sensível em Nietzsche e Heidegger. In: Olímpio J., editor. Assim falou Nietzsche. Rio de Janeiro: Sette Letras; 1999.
6. Feitosa C. Introdução. In: Olímpio J., editor. Assim falou Nietzsche: memória, tragédia e cultura. Rio de Janeiro: Relume Dumará; 2000.
7. Machado R. Nietzsche e a verdade. São Paulo: Paz e Terra; 1999.
8. Mosé V. Receita para lavar palavra suja: poemas escolhidos. Rio de Janeiro: Arteclara; 2004.
9. Nietzsche F. A gaia ciência. Trad. Paulo César de Souza. São Paulo: Companhia das Letras; 2001.
10. Nietzsche F. Considerações intempestivas. Lisboa: Editorial Presença; 1973.
11. Nietzsche F. Ecce Homo: como alguém se torna o que é. Trad. Paulo César de Souza. São Paulo: Schwarcz Ltda.; 2004.
12. Nietzsche F. A Genealogia da moral. Rio de Janeiro: Editora Moraes; 1987.
13. Nietzsche F. Segunda consideração intempestiva: da utilidade e desvantagem da história para a vida. Trad. Marco Antônio Casanova. Rio de Janeiro: Relume Dumará; 2003.
14. Tavares A. Demências do idoso: conceituação, epidemiologia e impacto social. SNC em foco. 2005;1(4):15.
15. Wilke V. Memória-esquecimento: Nietzsche e Benjamin. In: Feitosa C., editor. Assim falou Nietzsche: memória, tragédia e cultura. Rio de Janeiro: Relume Dumará; 2000.

SÍNDROME DE LYELL EM PACIENTE COM HIV/AIDS - RELATO DE CASO

LYELL SYNDROME IN PATIENT WITH HIV/AIDS. CASE REPORT

Vanessa Maria Amoreira Curty¹, Carlos José Martins², Fernando Samuel Sion³, Ricardo de Souza Carvalho³, Rogério Neves Motta³, Fernando Raphael de Almeida Ferry³

RESUMO

A Síndrome de Lyell, também denominada Necrólise Epidérmica Tóxica ou Síndrome da Pele Escaldada não Estafilocócica, é uma reação mucocutânea aguda, grave, rara, mais comum em adultos. Está relacionada principalmente com o uso de fármacos em 95% dos casos e, em menor escala, a infecções, neoplasias e imunizações. Observam-se erupções cutâneas maculares extensas, geralmente com lesões atípicas em alvo, presença de bolhas, destacamento da epiderme superior a 30% da superfície corporal e acometimento de mucosas. Confere à pele a aparência de uma grande queimadura. A presente descrição é o relato de caso de uma forma grave e fatal de Síndrome de Lyell em paciente com HIV/aids, desencadeada pelo uso de sulfadiazina.

Paciente do sexo masculino, 40 anos, com HIV/aids, desenvolveu encefalite por toxoplasmose, que evoluiu para Síndrome de Lyell após o início da terapia com sulfadiazina. Durante a internação hospitalar, apresentou máculas hipercrômicas, necróticas, disseminadas e intenso comprometimento mucocutâneo, incluindo genitália. Apresentava também bolhas flácidas e confluentes, que se rompiam facilmente, aderindo às bandagens, com o sinal de Nikolsky positivo. Ao exame clínico, paciente letárgico, consumido, agônico, hipotenso, séptico e oligúrico. Apesar de receber tratamento intensivo adequado, evoluiu para óbito 14 dias após o aparecimento da síndrome. A Síndrome de Lyell em indivíduos com HIV/AIDS é 100 vezes mais freqüente do que na população em geral, mais extensa, grave, simulando um grande queimado, podendo acometer praticamente todo o tegumento.

Palavras-chave: AIDS, Síndrome de Lyell, Necrólise Epidérmica Tóxica.

ABSTRACT

Lyell's Syndrome also called Toxic Epidermal Necrolysis or Non-Staphylococcal Scalded Skin Syndrome is a rare, acute mucocutaneous reaction, more common in adults, mostly related to drugs (95%) and to a lesser extent to infections, neoplasms and immunizations. Extensive macular cutaneous eruptions are observed, usually with atypical target lesions, boils and epidermal detachment of more than 30% of the body surface plus mucosal attainment. Present report respects a severe fatal case of Lyell's Syndrome in a HIV/AIDS 40 years old patient, related to sulfadiazine therapy. In HIV/AIDS patients the Lyell's Syndrome is 100 times more common than in the general population.

Key words: AIDS, Lyell's Syndrome, Toxic Epidermal Necrolysis.

¹Acadêmica de Medicina. Bolsista de Iniciação Científica da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ).

²Professor do Serviço de Dermatologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).

³Professores do Serviço de Clínica Médica e AIDS. Escola de Medicina e Cirurgia. Hospital Universitário Gaffrée e Guinle. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Lyell, ou Necrólise Epidérmica Tóxica, é uma reação mucocutânea severa, aguda, rara, com acentuada repercussão no estado geral. Relacionada ao uso de fármacos em 95% dos casos, principalmente antibióticos, anti-retrovirais, anticonvulsivantes e antiinflamatórios não esteroidais. Em menos de 5% dos casos, pode ser secundária a infecções, por exemplo, pelo Herpes vírus e infecção estafilocócica e imunizações.

Inicia-se como doença febril associada a lesões prodrômicas em alvo, seguida de bolhas e descolamento da epiderme como principal achado. A erupção cutânea macular é extensa, com lesões atípicas em alvo, presença de bolhas frágeis, flácidas, coalescentes, com grande área de necrose epidérmica e acometimento doloroso de mucosas. A fase aguda da doença dura cerca de 8 a 12 dias e deve ser abordada como doença grave, podendo acometer até 100% da superfície corporal.

O Eritema Multiforme, a Síndrome de Stevens-Johnson e a Síndrome de Lyell são entidades clínicas distintas de um espectro de reações cutâneas a drogas, as quais possuem uma mesma base fisiopatológica, diferindo somente na intensidade e severidade das lesões. Com relação aos pacientes HIV soropositivos, estima-se que as reações cutâneas relacionadas às drogas são cerca de 100 vezes mais frequentes do que na população em geral.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 40 anos, branco, pedreiro, natural do Rio de Janeiro, foi internado em nosso nosocômio com quadro de emagrecimento, candidíase oral, hemiplegia à direita, desvio da comissura labial, ptose palpebral, Sinal de Babinski à direita e afasia de expressão. Devido à forte suspeita clínica, foi iniciado imediatamente tratamento empírico para encefalite por toxoplasmose, com

sulfadiazina 1000 mg 6/6h, pirimetamina 75 mg/dia, ácido fólico 15 mg/dia. Posteriormente, pela tomografia computadorizada de crânio, foi evidenciada imagem compatível com encefalite por *Toxoplasma*: captação anelar de contraste venoso em núcleos da base esquerda com grande área de edema associado, acarretando desvio de linha média. A sorologia anti-HIV foi positiva. No décimo quarto dia após o início da sulfadiazina surgiram lesões eritematosas em face que se estenderam gradativamente para o tronco e membros superiores, surgindo também edema peri-orbitário. A sulfadiazina foi substituída por clindamicina. Em seguida surgiram lesões bolhosas de conteúdo translúcido em quase toda a superfície corporal. Durante a internação hospitalar, o doente apresentou máculas hipercrômicas, necróticas, confluentes, disseminadas e intenso comprometimento mucocutâneo, incluindo genitália, exibindo também bolhas flácidas e confluentes que se rompiam facilmente, aderindo às bandagens, com sinal de Nikolsky positivo. Ao exame, paciente letárgico, consumido, agônico, hipotenso, séptico e oligúrico. Apesar de receber tratamento intensivo (antibióticoterapia, reposição hidro-eletrolítica, corticoterapia, etc.) evoluiu para óbito 14 dias após o aparecimento da síndrome.



Figura 1, A, B, C e D

A - Aspecto global do paciente. Observe que as lesões cutâneas são extensas e acometem toda a

pele. Nos membros superiores e inferiores as lesões são mais recentes, de cor marrom devido à necrose, arredondadas e confluentes. No tórax as lesões são mais tardias, a pele destacou-se e o paciente exibe a aparência de um grande queimado.

B - Vista da face lateral esquerda da face, toda a pele está acometida.

C - Detalhe da lesão demarcada na figura A. A pele foi totalmente perdida nas regiões avermelhadas, onde são observados pequenos pontos hemorrágicos.

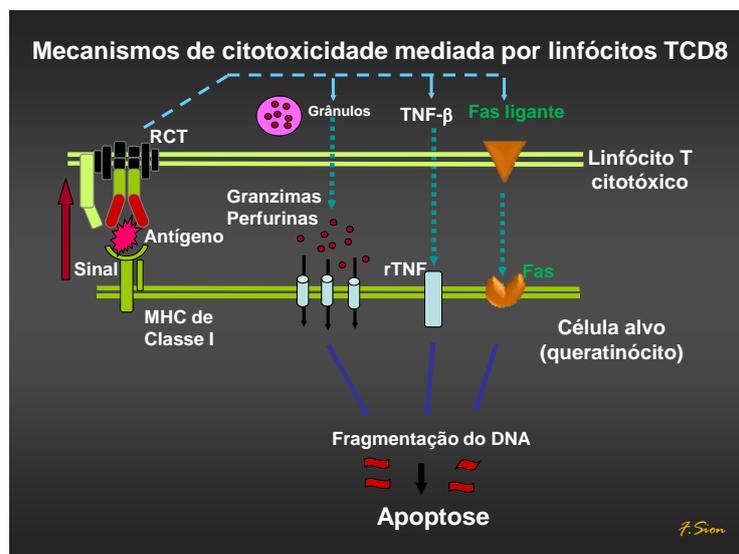
D - Acometimento da genitália.

DISCUSSÃO

A síndrome de Lyell é considerada uma forma extrema da Síndrome de Stevens-Johnson, caracterizada por um início agudo de eritrodermia difusa (geralmente 48 horas após o início da medicação) com desenvolvimento de vesículas múltiplas e disseminadas que coalescem formando bolhas, que se destacam facilmente, conseqüente à clivagem dermo-epidérmica, podendo acometer praticamente todo o tegumento, dando ao doente o aspecto de grande queimado. É imprescindível o diagnóstico precoce, a suspensão imediata da droga suspeita e início do tratamento específico, com cuidados de suporte. Em geral, o paciente necessita de internação hospitalar em unidade de terapia intensiva ou centro de tratamento de queimados, dando atenção à reposição volêmica e hidro-eletrolítica, antibioticoterapia, corticoterapia e suporte nutricional hipercalórico e hiperproteico, prevenindo assim a hipovolemia, os distúrbios hidro-eletrolíticos, a insuficiência renal, a sepse e a perda excessiva de proteínas pelo estado de hipercatabolismo. Altas doses de imunoglobulina endovenosa com anticorpos anti-FAS são indicadas para bloquear a função do receptor FAS, segundo alguns autores com bons resultados. Deve-se dar atenção às mucosas acometidas, em especial aos olhos, com exames locais regulares.

A patogênese parece estar associada a uma reação de hipersensibilidade do tipo IVc, Induzida por linfócitos TCD8 (também CD4) que produzem mediadores citotóxicos resultando na apoptose dos queratinócitos. Sabe-se que a necrose epidérmica é conseqüente à má morte celular dos queratinócitos, por apoptose, desencadeando uma intensa resposta inflamatória. Uma das hipóteses para explicar a morte dos queratinócitos na Necrólise Epidérmica Tóxica é a expressão do Fas-Ligante na superfície dos linfócitos T citotóxicos e sua ligação ao receptor Fas (CD95) no queratinócito. A ligação dos Fas-Ligante ao Fas desencadeia uma reação em série, que envolve enzimas chamadas caspases, que levam em última análise à sinalização da morte celular por apoptose.

Figura 2: Citotoxicidade mediada por linfócitos TCD8



Na síndrome de Stevens- Johnson o desprendimento da pele é inferior a 10% e na síndrome de Lyell, superior a 30%, diferenciando uma da outra.

Com relação aos pacientes HIV soropositivos, estima-se que as reações cutâneas relacionadas às drogas são cerca de 100 vezes mais freqüentes do que na população em geral. As razões deste fenômeno devem ser multifatoriais: estes pacientes são expostos a uma

grande quantidade de drogas para profilaxia ou tratamento de infecções oportunistas, uso prolongado de vários tipos de medicamentos, alguns com efeito biológico e interação medicamentosa desconhecidos, doses elevadas; prováveis mudanças no sistema imune como hiperativação, estresse oxidativo aumentado, ação de inúmeras citocinas, alterações no metabolismo das drogas e ainda hipersensibilidades decorrente da interação entre o vírus HIV e os metabólitos das drogas.

REFERÊNCIAS

1. Annick Barbaud, Margarida Goncalo, Derk Bruynzeel, Andreas Bircher. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis*. 2001;45:321-328.
2. Bateman T. *A Practical Synopsis of Cutaneous Disease*. London: Longman; 1814.
3. Bazin E. *Lecons Theoriques sur les Affections Generiques de la Peau*. Paris: Delahaye; 1862.
4. Brice SL, et al. Erythema multiforme. In: *Current problems in Dermatology*. Chicago: WL Weston; 1990.
5. Erik Letko, Dean N, Papaliadis, George N, Papaliadis, Yassine J, Daoud Razzaque Ahmed, C. Stephen Foster. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;94:419-436.
6. F. Peter Guengerich. Cytochrome P450s and Other Enzymes in Drug Metabolism and Toxicity. *The AAPS Journal*. 2006;8(1)Article 12.
7. Jan Paul Heribert Depta, Frank Altnauer, Katharina Gamerdinger, Christoph Burkhart, Hans Ulrich Weltzien, Werner Joseph Pichler. Drug interaction with T-cell receptors: Tcell receptor density determines degree of cross-reactivity. Bern, Switzerland, and Freiburg, Germany.
8. Jean-Claude Roujeau. Immune Mechanisms in Drug Allergy. *Allergology International*. 2006;55:27-33.
9. Jens M. Baron, Hans F. Merk. Drug metabolism in the skin. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2001;1:287-291.
10. Lars E French. Toxic Epidermal Necrolysis and Stevens Johnson Syndrome: Our Current Understanding. *Allergology International*. 2006;55:9-16.
11. Munir Pirmohamed, B. Kevin Park. HIV and drug allergy. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2001;1:311-6.
12. Nicolas Bachot, Jean-Claude Roujeau. Physiopathology and treatment of severe drug eruptions. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2001;1:293-8.
13. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med*. 2003;139:683-93.
14. Pichler WJ. The immunological and clinical spectrum of delayed drug-induced exanthems. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004;4(5):411-419.
15. Stevens A, et al. A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia. *Am J Dis Child*. 1922;24:526.

16. Tetsuo Shiohara, Miyuki Inaoka and Yoko Kano. Drug-induced Hypersensitivity Syndrome(DIHS): Reaction Induced by a Complex Interplay among Herpesviruses and Antiviral and Antidrug Immune Responses. *Allergology International*. 2006;55:1-8.
17. Thomas BA. The so-called Stevens-Johnson syndrome. *BMJ*.1950; 1:1393. Lyell Toxic epidermal necrolysis: An eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol*. 1956;68:355.
18. Werner J. Pichler. Drug allergy. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2001;1:285-6.

CONVULSÕES NEONATAIS: UMA BREVE REVISÃO

NEONATAL SEIZURES: A SHORT REVIEW

Fernanda Martins Coelho Catharino¹, Antonio Marcos da Silva Catharino²,
Maurício Barboza Gonzaga³, Marco Orsini⁴

RESUMO

As convulsões neonatais, na maioria das vezes, são crises focais e podem ser indicativas de diferentes morbidades orgânicas, funcionais e metabólicas que acometem os recém-nascidos.

O estado de hiperexcitabilidade do sistema nervoso imaturo, por diversos mecanismos, aumenta a susceptibilidade para a epileptogênese.

O diagnóstico e tratamento adequados das crises neonatais são de suma importância, para minimizar possíveis danos cerebrais. Desta forma, os profissionais que atuam em unidades neonatais precisam estar familiarizados com o reconhecimento das crises e a abordagem de seus pacientes

Os autores, através de uma breve revisão da literatura, destacam os principais aspectos relacionados às convulsões neonatais.

Palavras chave: convulsões neonatais; epileptogênese; hiperexcitabilidade.

ABSTRACT

Neonatal seizures, in most cases, are focal seizures and may be indicative of different organic, functional and metabolic morbidities that affect the newborn.

The hyperexcitability state of immature nervous system, by various mechanisms, increases the susceptibility to epileptogenesis.

The diagnosis and appropriate treatment of neonatal seizures are of great importance to minimize possible brain damage. Thus, the professionals who act in neonatal units need to be familiar with the recognition of the crisis and the approach of their patients.

The authors, through a brief review of the literature, highlight the main aspects related to neonatal seizures.

Key words: neonatal seizures, epileptogenesis, hyperexcitability.

¹Pós-graduada em Pediatria PUC-RJ; Médica do Serviço de Neonatologia do HGNI.

²Doutorando e Mestre em Neurologia UNIRIO; Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia; Serviço de Neurologia UNIG, UNIRIO e HGNI.

³Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Pediatria PUC-RJ.

⁴Doutorando em Neurociências da UFF.

INTRODUÇÃO

O período neonatal corresponde ao espaço de tempo compreendido entre o nascimento e o 28º dia de vida¹. Neste período há um aumento nos processos de sinaptogênese e plasticidade neuronal, além de alterações bioquímicas envolvendo neurotransmissores (excesso de atividade glutamatérgica e instalação tardia da inibição gabaérgica) que contribuem para um estado de hiperexcitabilidade, aumentando a susceptibilidade para a epileptogênese².

A ocorrência de crises epilépticas neonatais pode ser um sinal sugestivo de dano neurológico e deve direcionar a equipe que assiste o recém-nascido (RN) para que sejam tomadas medidas necessárias com relação ao diagnóstico, tratamento e prognóstico do paciente^{1,3}.

As crises que ocorrem neste período são, em sua maioria, focais com relação à semiologia e sintomáticas no que se refere à etiologia². Apresentam características próprias e podem manifestar-se por alterações sutis, como movimentos mastigatórios ou de sucção, que podem passar despercebidos a observadores menos atentos³.

Procuramos, com este trabalho, destacar os principais aspectos relacionados às convulsões neonatais, contribuindo para que os profissionais que atuam nesta área possam estar familiarizados com o reconhecimento das crises e a abordagem adequada de seus pacientes.

OBJETIVO E METODOLOGIA

Com o objetivo de realizar uma revisão na literatura sobre diferentes aspectos das convulsões neonatais, pesquisamos em livros publicados sobre o tema e pesquisa de artigos publicados, nos últimos 15 anos, na base de dados *PubMed*, utilizando como palavras-chave os unitermos: “neonatal seizures”.

Os artigos foram selecionados por sua

relevância de acordo com a avaliação dos pesquisadores, em função dos objetivos do trabalho.

REVISÃO DE LITERATURA

CONCEITO

Convulsões neonatais representam, em sua maioria, a expressão clínica de diferentes morbidades orgânicas, funcionais e metabólicas que acometem os recém-nascidos. A ocorrência de crises neste período não correspondem, necessariamente, ao diagnóstico de epilepsia, podem representar crises secundárias⁴.

EPIDEMIOLOGIA

Crises convulsivas neonatais ocorrem com frequência aproximada de 1,8 a 5/1.000 nascidos vivos nos Estados Unidos da América e podem estar relacionadas a diversos fatores etiológicos, que causam lesão permanente ou transitória do sistema nervoso central^{5,6}.

As principais condições relacionadas com tais crises são as encefalopatias hipóxico-isquêmicas, hemorragias intracranianas, infecções, encefalopatias metabólicas, traumas, malformações do sistema nervoso, além dos casos idiopáticos e síndromes epilépticas reconhecidas^{4,5,7,8}. A encefalopatia secundária a asfixia perinatal é a principal causa de crises neonatais, no entanto em RN sadios que evoluem para letargia e convulsões sem história de infecção ou hemorragia deve ser aventada a hipótese de erro inato do metabolismo⁸. A incidência é maior em prematuros extremos, diminui em prematuros mais velhos, voltando a crescer em recém-natos a termo⁵.

Recém-natos que apresentam crises por hipóxia perinatal, também estão propensos a desenvolver síndrome de abstinência a opióides, frequentemente utilizados em UTI neonatal para sedação e analgesia, manifestando-se por irritabilidade, hipertonia, tremor, crises

convulsivas generalizadas e desidratação, entre outras⁹.

O tempo decorrido para o início das crises pode guardar correlação com a severidade da lesão no sistema nervoso e o período em que a mesma ocorreu¹⁰. Crises relacionadas a hipóxia ocorrem dentro das primeiras 24 horas de vida, enquanto aquelas relacionadas a eventos com doença vascular, meningite e distúrbios metabólicos podem ocorrer mais tardiamente¹⁰.

Muitos eventos crise-símile não estão associados a alterações eletrencefalográficas, tais fatos podem estar relacionados a focos epileptogênicos profundos, não captados pelos eletrodos de couro cabeludo, porém eventos não-convulsivos são comuns em prematuros encefalopatas⁵, por outro lado, crises eletrencefalográficas sem manifestação clínica também podem ocorrer⁶.

FISIOPATOLOGIA

O conhecimento dos mecanismos envolvidos na epileptogênese tem sido o objetivo de diferentes estudos. Independente da etiologia, descargas neuronais anormais e excessivas são responsáveis pelas manifestações clínicas de uma crise epiléptica¹¹.

Estudos em modelos experimentais, em animais de laboratório, são feitos através da decomposição do fenômeno epiléptico, uma vez que a complexidade deste fenômeno o impede de ser reproduzido integralmente em modelo animal^{11,12}. Outros modelos são estudados *in vitro* através de fatias de cérebro retiradas de retalhos de tecido neural ou hemisférios cerebrais.¹²

Um foco epiléptico seria representado por neurônios que disparam de forma exacerbada a estímulos sinápticos hipersincrônicos¹¹. Alguns dos possíveis mecanismos envolvidos na epileptogênese incluem relações sinápticas como a diminuição da inibição gabaérgica, a ativação de receptores NMDA, a potenciação dos potenciais excitatórios pós-sinápticos (PEPS) e a

diminuição da ação de moduladores. Outros mecanismos envolvem relações não sinápticas como alterações no microambiente iônico, diminuição do espaço extracelular, falhas de transporte iônico, surto de disparo do terminal pré-sináptico e interações efáticas^{2,11}. A imaturidade do sistema nervoso no período neonatal o tornam mais propenso a gênese das crises epileptiformes^{2,11}.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As crises neonatais apresentam expressão clínica variada. Em sua maioria são crises parciais, que podem exibir características diferentes numa mesma criança¹³.

Podem ser observadas crises sutis ou mínimas, que são as mais frequentes e de difícil identificação^{3,14}. São crises pleomórficas, podendo se manifestar através de movimentos de sucção, mastigação, deglutição, pedalar, desvios oculares, apnéia, entre outros^{3,14}.

As crises tônicas se caracterizam por movimentos de extensão das extremidades, podendo se apresentar de forma focal ou generalizada. Nas crises focais há acometimento de membros e/ou troncos, associados a alterações eletrencefalográficas. As crises tônicas generalizadas estão relacionadas a hemorragias intracranianas, manifestando-se por posturas simétricas em decorticação ou descerebração, sem associação com atividade eletrencefalográfica, não correspondendo a manifestação epiléptica verdadeira^{3,14}.

Crises clônicas podem ser identificadas através de abalos musculares rítmicos, com expressão focal, envolvendo um lado do corpo e geralmente associadas à lesão focal como tocotraumatismos, distúrbios metabólicos ou infartos cerebrais^{3,14}. Também podem se expressar de forma multifocal, com abalos anárquicos de extremidades, podendo haver migração de um segmento para outro, o que

caracteriza as chamadas crises erráticas do recém-nascido^{3,13,14}.

Por fim, as crises mioclônicas, as mais raras no período neonatal, caracterizadas por abalos mioclônicos com extensão ou flexão, envolvendo extremidades ou tronco de forma generalizada ou parcial, estas crises devem ser diferenciadas das mioclonias do sono^{3,13,14}. Podem ser criptogênicas ou manifestação de distúrbio neurológico grave, algumas vezes persistindo além do período neonatal, evoluindo para os espasmos infantis¹⁴.

Síndromes epilépticas podem ocorrer no período neonatal, com prognóstico variado. Como exemplo, mencionamos as convulsões neonatais familiares benignas e as convulsões neonatais idiopáticas benignas, que têm bom prognóstico na maioria dos casos, a encefalopatia mioclônica precoce e a encefalopatia epiléptica infantil precoce (síndrome de Ohtahara) ambas com evolução desfavorável^{3,14}. Nos dois últimos exemplos o eletrencefalograma apresenta um padrão surto-supressão¹⁴.

INVESTIGAÇÃO E TRATAMENTO

O tratamento adequado das crises neonatais é de suma importância, uma vez que os eventos ictais podem causar dano cerebral, principalmente em estados de mal⁸. Inicialmente, deve-se investigar e corrigir possíveis distúrbios metabólicos envolvidos na gênese das crises neonatais^{3,6,8}. Alterações como hipoglicemia, hipocalcemia, hiponatremia e hipomagnesemia devem ser corrigidos e caso persistam as crises deve-se realizar um teste terapêutico com piridoxina (Quadro 1)⁶.

Quadro 1: Correção de distúrbios metabólicos

Distúrbios metabólicos	Conduta	Observações
Hipoglicemia	Glicose a 10% 2 ml/kg de (200 mg/kg) em infusão rápida (mini-push em um minuto), seguida de uma infusão lenta de glicose a 10% na velocidade de 5 microgotas/kg/min (8 mg/kg/minuto).	Recém-nascidos com hipoglicemia persistente podem requerer taxas de infusão de glicose mais elevadas e, eventualmente, corticosteróides (hidrocortisona - 2,35 mg/kg cada 12 horas)
Hipocalcemia	Gluconato de cálcio a 5%, intravenoso, na dose de 4 ml/kg (200 mg/kg), administrado lentamente (em mais de 10 minutos). Cessadas as convulsões, a administração de cálcio deve continuar numa dose de 75 mg/kg/dia até normalização persistente dos seus níveis séricos.	Monitoramento constante da frequência cardíaca. Risco de extravasamento e conseqüente necrose tecidual. Infusão rápida de gluconato de cálcio pode levar a hipercalcemia, redução do fósforo sérico e acidose.
Hipomagnesemia	Sulfato de magnésio a 50% intramuscular (0,2 ml/kg) ou com uma dose intravenosa de sulfato de magnésio a 3%, 2 ml/kg, administrado lentamente em (15 a 20 min). Os níveis de magnésio sérico devem ser monitorados, podendo ser necessária a repetição da dose após 8 a 12 horas.	Administração IV pode produzir hipotensão e bloqueio de condução sinoatrial ou átrio ventricular. Cerca da metade dos recém-nascidos com crises convulsivas associadas a hipocalcemia de início tardio tem também hipomagnesemia e a não administração de magnésio pode dificultar a correção dos níveis de cálcio sérico e manter o estado convulsivo.
Hiponatremia	Soluções concentradas de sódio (3%).	A restrição de líquidos pode ser necessária para a correção de hiponatremia dilucional.
Síndrome de dependência de piridoxina	Piridoxina intravenosa na dose de 50 a 100 mg, se possível com monitoramento simultâneo do EEG.	Se os resultados forem duvidosos após a primeira dose, o teste deverá ser repetido. Recém-nascidos com dependência de piridoxina podem apresentar apnéias e hipotonia após a infusão da medicação.

As medidas iniciais devem ser de caráter geral, como verificação de vias aéreas, acesso venoso para coleta de sangue para exames laboratoriais (Quadro 2), correção de disfunções metabólicas e infusão de medicamentos, EEG e outros exames em função do caso^{3,6,8}.

Quadro 2: Exames Laboratoriais a serem solicitados nas convulsões neonatais^{3,6,8}.

Exames de Rotina
Eletrólitos
Glicemia
Hemograma
EEG
Exames adicionais
Dosagem de creatinina
Dosagem de amônia
Hemocultura
Triagem para erros inatos do metabolismo
Punção lombar com coleta de líquido
Sorologias para HIV, Sífilis, Toxoplasmose, Rubéola, Herpes simples e Citomegalovírus
Neuroimagem (USG e TC)

Sempre que possível, o EEG deve ser obtido antes do início do tratamento⁶. Existem relatos de que alterações no ritmo de base do EEG podem prever a ocorrência de crises nas 24 horas subsequentes e também guardar relação com a etiologia das crises^{10,15}.

O tratamento farmacológico deve ser instituído, o mais rápido possível. Diferentes drogas anticonvulsivantes têm sido empregadas na tentativa de controle das convulsões do período neonatal.

O fenobarbital é a droga antiepiléptica de primeira escolha para o tratamento das crises^{3,6,8}. Deve ser utilizado de forma intravenosa na dose de ataque de 15 a 20mg/Kg, com manutenção de 3,5 a 5mg/Kg/dia⁶.

A segunda opção é a fenitoína, que deve ser associada caso não ocorra o controle das crises, na dose de ataque de 20mg/Kg e manutenção de 5 a 7mg/Kg/dia. Esta droga não deve ser utilizada por via oral na primeira semana de vida, por não haver adequada absorção gastrointestinal⁶. A associação de fenobarbital e fenitoína aumenta a eficácia terapêutica, não importando qual das drogas tenha sido utilizada como primeira escolha³.

Outras drogas antiepilépticas não podem ser utilizadas com segurança no período neonatal, uma vez que existem poucos estudos clínicos com tais medicações, seu uso tem sido esporádico e não sistemático⁶. O valproato, apesar de empregado em crises mioclônicas persistentes, tem sido associado a disfunção hepática e hiperamonemia, exigindo monitoração laboratorial da função hepática e dosagem sérica de amônia⁶.

Os benzodiazepínicos podem ser usados para o tratamento agudo das crises e no estado de mal epilético. Neste grupo farmacológico, o Midazolam tem sido bastante empregado em dose de ataque que varia de 0,05 a 0,4mg/Kg, por via intravenosa, com manutenção em infusão contínua na dose de 0,01 a 0,06mg/Kg/hora^{3,16,17}.

Havendo persistência das crises pode-se optar pela utilização do Tionembital intravenoso, na dose de ataque de 10mg/Kg e manutenção de 0,5 a 5mg/Kg/hora em bomba de infusão contínua, exigindo, no entanto, monitoração respiratória e hemodinâmica³. O ajuste da dose deve ser baseado na resposta terapêutica e controle eletrencefalográfico^{3,8}.

A descontinuação das drogas antiepilépticas deve ser feita, assim que possível, de forma individualizada de acordo com a etiologia e controle das crises, com o exame neurológico e os achados nos exames complementares como EEG e neuroimagem (USG e TC)^{3,6}.

PROGNÓSTICO

O prognóstico das crises convulsivas neonatais depende de aspectos clínicos, etiológicos e eletrencefalográficos^{3,6}. Entre os fatores relacionados ao mau prognóstico, podemos mencionar as crises do tipo tônica e mioclônica, um Apgar menor que 3 no quinto minuto e malformações do Sistema Nervoso^{3,8}.

De certa forma, é difícil estabelecer diferença entre os danos neurológicos definitivos

causados pelas lesões prévias, que originaram as crises convulsivas, e aqueles causados pelas crises propriamente ditas ou pelo seu tratamento¹⁸. No entanto, alguns estudos sugerem que existe ativação dos mecanismos que promovem a morte celular programada pelo estado de mal epiláptico, que induz à necrose neuronal¹⁹.

Há preocupação, por parte de alguns pesquisadores, em se desenvolver mecanismos de neuroproteção, através de modelos de pré-condicionamento e amplificação dos processos de neurogênese pós-injúria, para minimizar os danos ao sistema nervoso em formação²⁰.

De acordo com diferentes estudos, o desenvolvimento posterior de epilepsia nos pacientes que apresentaram convulsão neonatal fica em torno de 30%, no período de 36 meses de acompanhamento clínico, havendo grande relação com a ocorrência prévia de hipóxia perinatal e infecções congênitas nestes pacientes^{3,6}.

Outro fator importante na determinação do prognóstico é o padrão eletrencefalográfico com traçados de baixa voltagem, padrão isométrico ou padrão surto-supressão^{6,8}. Por outro lado, os registros normais de EEG na primeira semana de vida estariam associados a um prognóstico favorável e menor chance de recorrência das crises^{3,8}.

CONCLUSÕES

O sistema nervoso no período neonatal, pelos argumentos expostos neste estudo, apresenta um estado de hiperexcitabilidade, que aumenta a susceptibilidade para a epileptogênese.

As crises epilépticas que ocorrem neste período estão freqüentemente associadas a danos neurológicos de etiologias variadas.

A equipe médica que assiste o recém-nascido deve estar familiarizada com as medidas necessárias para o diagnóstico e tratamento adequados dos recém-nascidos. No entanto, a carência de recursos diagnósticos como exames

de neuroimagem e eletrencefalograma, principalmente nos serviços públicos, representa um obstáculo a ser vencido pelos serviços de medicina neonatal, para que haja uma melhor condução dos casos de convulsões neonatais.

REFERÊNCIAS

1. Tavares EC, Rego MAS. Prematuridade e retardo de crescimento. In: Lopez FA, Campos-Jr D, editores. Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria. Barueri: Manole; 2007. p.1315-23.
2. Valente KDR. Epilepsia e maturação cerebral. In: Manreza MLG, et al., editores. Epilepsia: Infância e adolescência. São Paulo: Lemos; 2003. p. 31-42.
3. Gherpelli JLD. Crises neonatais. In: Manreza MLG, et al., editores. Epilepsia: Infância e adolescência. São Paulo: Lemos; 2003. p. 191-205.
4. Watanabe K, et al. Epilepsies of neonatal onset: seizure type and evolution. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1999;41:318-322.
5. Tharp BR. Neonatal Seizures and Syndromes. *Epilepsia*. 2002;43(Suppl. 3):2-10.
6. Costa JC, Nunes ML, Fiori RM. Convulsões no período neonatal. *Jornal de Pediatria*. 2001;77(Supl.1):S115-S122.
7. Catharino AMS, Catharino FMC, Alvarenga H. Porencefalia por encefalopatia crônica de la infancia. *Rev Neurol*. 2007;45(10):637-638.
8. Ribeiro MVLM, Silva EA. Convulsões neonatais. In: Guerreiro CAM, Guerreiro, MM, editores. Epilepsia. São Paulo: Lemos; 1993. p. 47-52.

9. Bachiocco V, Lorenzini L, Baroncini S. Severe withdrawal syndrome in three newborns subjected to continuous opioid infusion and seizure activity dependent on brain hypoxia - ischemia. A possible link. *Pediatric Anesthesia*. 2006;16:1057-1062.
10. Filan P, et al. The relationship between the onset of electrographic seizure activity after birth and the time of cerebral injury in utero. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2005;112:504-507.
11. Mello LEAM. Mecanismos básicos das epilepsias. In: Guerreiro CAM, Guerreiro MM, editores. *Epilepsia*. São Paulo: Lemos; 1993. p. 19-24.
12. Costa JCD. Epileptogênese in vitro. In: Guerreiro CAM, Guerreiro MM, editores. *Epilepsia*. São Paulo: Lemos; 1993. p. 25-30.
13. Rosemberg S. Crises convulsivas - epilepsia. In: Rosemberg S. *Neuropediatria*. São Paulo: Sarvier; 1998. p. 3-31.
14. Cunha-Filho JMD, Fonseca LF, Nahim MJS. Crises epiléptica do recém-nascido. In: Fonseca LF, et al., editores. *Manual de Neurologia infantil*. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2006. p. 77-87.
15. Laroia N, et al. EEG Background as Predictor in High-Risk of Electrographic Seizures Neonates. *Epilepsia*. 1998;39(5):545-551.
16. Young TE, Mangum B. Drogas que atuam no sistema nervoso central. In: Young TE, Neofax MB. São Paulo: Atheneu; 2006. p. 187-224.
17. Oliveira RG. *Pediatria: medicamentos e rotinas médicas*. 3ª ed. Belo Horizonte: Black Book Editora; 2005.
18. Mizrahj EM. Acute and Chronic Effects of Seizures in the Developing Brain: Lessons from Clinical Experience. *Epilepsia*. 1999;40(Suppl. 1):S42-S50.
19. Fujikawa DG, Shinmei SS, Cai B. Seizure-Induced Neuronal Necrosis: Implications for Programmed Cell Death Mechanisms. *Epilepsia*. 2000;41(Suppl. 6):S9-S13.
20. Ferriero DM. Protecting Neurons. *Epilepsia*. 2005;46(Suppl. 7):45-51.

INSTITUIÇÕES FEDERAIS DE ENSINO SUPERIOR QUE INICIAM SEU PROCESSO INSTITUCIONAL DE INTERNACIONALIZAÇÃO

HIGHER EDUCATION FEDERAL INSTITUTIONS THAT BEGIN THEIR INSTITUTIONAL PROCESSES OF INTERNATIONALIZATION

Nancy Gondim Pedrozo¹, Edma de Deus e Silva Carneiro², Djalma Arlindo Marinho Pereira³,
Mario Barreto Corrêa Lima⁴, Itana Stiubiener⁵

RESUMO

Este trabalho apresenta, a partir de diagnóstico de campo, as características de uma instituição federal de ensino superior brasileira, em fase inicial de internacionalização de suas atividades, ao tempo em que sugere ações para a implantação e implementação do processo de internacionalização.

Palavras-chave: Internacionalização, Instituições Federais de Ensino Superior.

ABSTRACT

This work shows, from the field diagnosis, the characteristics of a brazilian federal institution of higher education, in an initial stage of internationalization of its activities, at the same that make suggestions for the implantation and implementation of the internationalization process itself.

Key words: Internationalization, Federal Institutions of Higher Education.

¹Assessoria de Assuntos Internacionais da Universidade Federal Fluminense (UFF).

²Assessoria de Assuntos Internacionais da Universidade de Brasília (UnB).

³Assessoria de Assuntos Internacionais da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN).

⁴Assessoria de Assuntos Internacionais da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).

⁵Assessoria de Assuntos Internacionais da Universidade do ABC (UFABC).

INTRODUÇÃO

Este trabalho é o resultado do Curso de Capacitação de Gestão da Internacionalização das Instituições Federais de Ensino Superior, oferecido pela Associação Nacional dos Dirigentes das Instituições Federais de Ensino Superior (ANDIFES) e coordenado pela sua Comissão de Relações Internacionais (CRIA). O curso foi realizado em cinco módulos, no período de setembro de 2007 a abril de 2008.

Divididos em grupos, os participantes receberam a tarefa de abordar diversos assuntos relativos à temática, cabendo a este grupo discorrer sobre as Instituições Federais de Ensino Superior (IFES) que iniciam seu processo institucional de internacionalização.

A título de uniformização da linguagem, foram estabelecidos alguns princípios sob cuja ótica o trabalho deve ser considerado. O primeiro deles é a definição do termo internacionalização, aqui entendido como o processo de inclusão das dimensões do global, do internacional e do intercultural nos currículos, no processo ensino/aprendizagem, na pesquisa, na extensão e na cultura organizacional da universidade com o objetivo de proporcionar à sua comunidade diversidade de conceitos, ideologias e princípios gerenciais contemporâneos sem, contudo, perder de vista suas origens e suas motivações próprias.

O segundo princípio é o da relevância de internacionalizar uma IFES. Ela se reflete na formação de parcerias estratégicas para a ampliação do horizonte acadêmico e, conseqüentemente, para a produção do conhecimento; na qualificação de pessoal vinculado à universidade; na contribuição para o desenvolvimento nacional mediante a oferta de formação diferenciada de talentos e no enriquecimento cultural, já que a diversidade é um dos temas contemporâneos mais discutidos. Recentemente, a questão da internacionalização universitária no Brasil tem crescido em importância. Contudo, de forma ainda não

intensiva, apesar da universalidade do conhecimento ter sempre servido de base para se afirmar o caráter internacional do ensino superior. O papel da universidade de crítica da sociedade não pode ser desempenhado, hoje, sem o conhecimento dos movimentos sociais, humanos e tecnológicos no planeta.

Finalmente, o terceiro princípio: quem se beneficia da internacionalização? Considerando a dimensão que a cooperação internacional pode acrescentar à universidade, seus frutos podem e devem ser apropriados pela instituição como um todo e não apenas pelos seus atores imediatos. Isto significa que todos os segmentos devem, tanto quanto possível, conhecer a repercussão de sua atuação no processo de internacionalização, seja o aluno, seja o secretário do departamento de ensino, seja o profissional do setor responsável pela internacionalização, seja o professor doutor a quem a oportunidade de cooperação tenha, porventura, se apresentado.

OBJETIVOS

De acordo com definições da CRIA, responsável pela organização do curso, e atendendo às limitações formais estabelecidas por esta mesma Comissão, são objetivos deste trabalho:

- Apresentar fundamentação conceitual;
- Descrever as características de uma instituição que não possui processos de internacionalização em andamento;
- Pesquisar as IFES que estão nesse estágio;
- Identificar as necessidades para sua inserção na estrutura da IFES;
- Propor diretrizes para a organização do processo de internacionalização.

O presente trabalho encontra-se estruturado de forma a permitir a visualização de seus objetivos, é apresentada a revisão da literatura, com a apresentação da metodologia no item seguinte. Na seqüência, surgem os resultados da

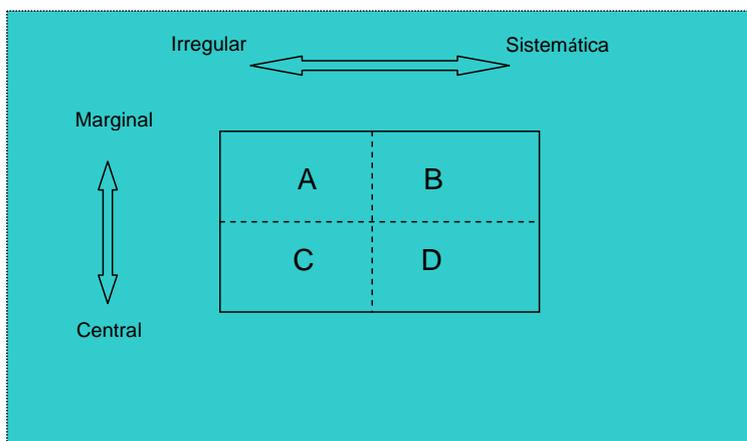
pesquisa de campo, os quais são discutidos à luz dos conceitos teóricos e metodológicos utilizados com algumas sugestões que podem ser implementadas pelas IFES em processo inicial de internacionalização.

REVISÃO DA LITERATURA

GRAUS DE INTERNACIONALIZAÇÃO

Em um trabalho interessante, Hasewend *et al.*² propõem uma forma de avaliação do nível de internacionalização de uma instituição de ensino através da adoção de dois parâmetros. O primeiro seria a sistematização da atividade; isto é, se os procedimentos são claros e ordenados ou se são espasmódicos e irregulares. O segundo parâmetro é quanto à dimensão internacional impacta a formulação de políticas de uma universidade; ou seja, se ela é central ou marginal quando considerada em termos de política institucional.

A matriz simples, mas esclarecedora, criada pelos autores é a seguinte:



Fonte: Adaptado de Hasewend et al., 1999.

As instituições localizadas no quadrante A seriam instituições com poucos estrangeiros entre seus alunos e professores, com a cooperação baseada nas iniciativas pessoais, com poucos profissionais especializados na gestão da área internacional e sem incentivos para o envolvimento em atividades de cooperação que não a pesquisa.

As do quadrante B têm pequeno volume de cooperação internacional, mas as atividades são bem organizadas e direcionadas para a internacionalização utilizando o potencial da instituição; isto é, a coerência entre os pontos fortes da instituição e as ações de cooperação internacional escolhidas. Os projetos de cooperação têm financiamento adequado e são geridos por poucos profissionais competentes. Atividades internacionais acontecem em pequena escala, mas são bem coordenadas e com foco específico, tendo como base estratégia previamente definida.

As universidades do quadrante C são aquelas que não conseguem sistematizar o grande volume de cooperação internacional que possuem. As atividades internacionais encontram-se espalhadas por todas as áreas da universidade, ainda que a própria instituição dê foco em áreas específicas através de seu planejamento estratégico, por exemplo. Há quantidade razoável de convênios “de gaveta” e existem discrepâncias entre orçamento e custo dos projetos internacionais. Além disso, carecem de infra-estrutura de apoio aos projetos da área.

Finalmente, as do quadrante D são universidades cujas atividades de cooperação internacional são coordenadas, estão de acordo com a estratégia institucional e têm volume considerável. As atividades internacionais apóiam e são apoiadas pela estrutura universitária. Os currículos dos cursos e a política de pessoal consideram e apóiam a internacionalização, que consta da missão institucional. Os projetos de cooperação internacional são geridos por profissionais treinados e os processos de trabalho são bem definidos. Há incentivos para o envolvimento com as atividades internacionais outras além da pesquisa.

O ideal é que uma instituição de ensino, ou todas, estivessem localizadas no quadrante D. No entanto, é preciso seriedade e consciência na

hora de um gestor de cooperação internacional posicionar sua instituição na matriz. Até porque pode haver uma decisão estratégica da instituição de posicionar-se voluntária e momentaneamente em outro quadrante. Além disso, uma instituição pode preencher algumas características de um quadrante e outras de outro. As fronteiras entre as classificações não são rígidas, mas sim permeáveis; razão pela qual são traduzidas pelas linhas pontilhadas da matriz. Contudo, nem por isso deixam de ser um balizamento para a área.

Esta matriz foi elaborada utilizando como padrão a cooperação acadêmica internacional tal como ela ocorre na União Européia. No caso brasileiro, algumas questões teriam de ser reavaliadas de acordo com o contexto nacional. O que é um grande volume de atividades de cooperação? O que poderia ser classificado como pouco em termos de número de alunos e professores estrangeiros? O que é um número pequeno de profissionais? As maiores universidades alemãs, por exemplo, têm, em média, 20 pessoas na equipe de suas Assessorias Internacionais. No Brasil, é pouco provável que a média ultrapasse seis.

De qualquer forma, é uma tipologia válida para avaliar o grau de internacionalização de uma universidade. Além disso, ao posicionar-se na matriz, a instituição tem a visão de suas falhas através do diagnóstico e pode implementar ações para corrigi-las se for esse o seu interesse.

Considerando a natureza deste trabalho, serão consideradas apenas as instituições claramente identificadas com o quadrante A ou com características mais fortemente marcadas naquele quadrante, ainda que com tons dos outros setores da matriz.

O QUE É COMPETÊNCIA DE UM INDIVÍDUO?

Conforme apresentando, a competência do pessoal da área internacional é um dos principais fatores para o sucesso da atividade de

cooperação acadêmica internacional. O conhecimento é, hoje, um fator de Para que um indivíduo seja considerado competente, há cinco aspectos que devem ser observados, de acordo com Sveiby⁶:

1. O que este indivíduo possui em termos de conhecimento explícito obtido via educação formal?
2. As habilidades adquiridas pelo indivíduo através da prática;
3. A experiência deste mesmo indivíduo resultante do que foi aprendido com erros e acertos anteriores;
4. Os valores através dos quais ele entende o certo e o errado; e
5. O círculo de relacionamentos dentro do qual este indivíduo exerce suas funções.

Em resumo, pode-se dizer que a competência não é construída apenas em termos individuais. Ela também carece do aspecto social, já que as interações com outras pessoas moldam o ambiente auxiliar ao desenvolvimento da competência.

Complementando a noção de Sveiby⁶ a respeito de competência, surge a definição do termo feita pelo Sociólogo francês Philippe Zarifian⁷. Observando a questão sob vários ângulos, Zarifian⁷ classifica competência como:

1. A competência é “o tomar iniciativa” e “o assumir responsabilidade” do indivíduo diante de situações profissionais com as quais se depara;
2. A competência é um entendimento prático de situações que se apóia em conhecimentos adquiridos e os transforma na medida em que aumenta a diversidade das situações;
3. A competência é a faculdade de mobilizar redes de atores em torno das mesmas situações, é a faculdade de fazer com que esses atores compartilhem as implicações de suas ações, é fazê-los assumir áreas de co-

responsabilidade. (ZARIFIAN, 2001, p. 68, 72, 74).

Para que um indivíduo possa gerar ativos através da competência é preciso que ele se disponha a tomar iniciativas e assumir as responsabilidades por elas, gerando novo tipo de envolvimento do profissional com seu ambiente de trabalho. Embora a responsabilidade seja a contrapartida da liberdade de iniciativas, ela não pode vir desacompanhada de confiança do escalão superior, de mecanismos de apoio para seu exercício e de algum instrumento de incentivo ou reconhecimento⁷. Caso contrário, seria uma trapaça com o profissional dar-lhe autonomia para ações pró-ativas, esperar que ele arcasse com a responsabilidade por elas e, no final, deixá-lo exposto ao insucesso por falta de condições reais de implementação das ações.

METODOLOGIA

Para a realização deste trabalho a metodologia adotada foi (i) revisão da literatura e (ii) pesquisa de campo, com aplicação de questionário, composto por 24 perguntas, objetivando identificar o nível de internacionalização da IFES (Anexo 1). O questionário foi encaminhado, por via eletrônica, a todas as IFES participantes do Curso ANDIFES de Gestão da Internacionalização das IFES, além daquelas filiadas ao Fórum das Assessorias para Assuntos Internacionais das Universidades Brasileiras - FAUBAI, totalizando 67 instituições federais de ensino superior consultadas.

As respostas foram tabuladas e foi feita classificação das instituições de acordo com a tipologia adotada descrita na matriz de Hasewend *et al.*

ANÁLISE DOS DADOS

Dos 67 questionários enviados para as IFES, 21 retornaram respondidos, representando 31,34% do total. As instituições participantes da pesquisa foram UFF, UFAL, UFPEL, UnB,

CEFET-BA, UFAM, UFV, UFC, UFVJM, UFPA, UFSJ, UFRB, UNIRIO, UFRN, UNIFEI, UFOP, UFABC, UNIRIO, UFSCar, UNIFESP e UFRJ.

O CEFET/BA foi a única instituição não participante do Curso ANDIFES que respondeu ao questionário.

A partir da pesquisa de campo realizada foi possível fazer o conjunto de observações que a seguir.

Apenas 24% das IFES ainda não possuem um Plano de Desenvolvimento Institucional (PDI), em geral, as criadas mais recentemente. No que foi estabelecido como Missão nos PDIs da UFF, do CEFET/BA e da UFC, não há menção à palavra “internacional” ou outro termo equivalente nem uma única vez.

Quanto à formalização, 61,9% dos Setores de Cooperação Internacional (SCIs) fazem parte da estrutura formal das IFES. Desse total, 71% são vinculados ao Gabinete do Reitor.

Dos SCIs, 14% têm regimento interno próprio, mas o dobro daquele percentual tem planejamento próprio definido para suas atividades, com objetivos, metas e cronogramas claramente estabelecidos.

Quanto às ações internacionais desenvolvidas pelos SCIs diretamente listadas no questionário, além de outras atividades mencionadas pelos entrevistados que acontecem na instituição sem a participação direta do SCI, constatou-se que é bastante considerável o volume daquelas ações. Contudo, devido às limitações de escopo do presente trabalho, não foi possível identificar se havia coerência entre aquelas atividades e o foco institucional, conforme orienta a metodologia escolhida. Praticamente todos nos SCIs desempenham o conjunto de atividades elencadas na pergunta 5, mas apenas 10% estão envolvidos com as ações de revalidação de diplomas. Cerca de 50% estão envolvidos com a busca de financiamento externo para suas atividades, embora esta não seja uma atividade regularmente realizada por

76% das IFES.

Considerando a constituição das equipes dos SCIs, a média de participantes é de quatro pessoas, sendo que há SCIs com duas pessoas e uma única IFES, a UnB, com 14 membros na equipe internacional.

Em relação ao perfil dos profissionais da área internacional, as habilidades elencadas na pergunta de número 12 e marcadas como exercidas por membros das equipes internacionais, indicam que os componentes destas equipes devem ter características diferenciadas em relação aos cargos para os quais foram contratados. Além disso, não há IFES que apresente evidências de prover incentivos ao seu pessoal, financeiros ou não, para o envolvimento com a atividade de cooperação internacional a não ser com a pesquisa.

O percentual de alunos participantes na atividade de intercâmbio ainda é muito baixo em todas as IFESs pesquisadas, que têm menos de 1% de seus alunos em intercâmbio no exterior. Este mesmo percentual aplica-se a alunos estrangeiros no corpo discente das instituições participantes das pesquisas. Apenas a UFC e a UnB apresentam 2% de estrangeiros entre seus alunos.

O registro das informações, fundamental para o conhecimento de qualquer processo de trabalho, de seus resultados e para o estabelecimento de metas, também é precário, com somente 38% das IFES apresentando banco de dados disponível no próprio setor. Apenas UFAM e UFV possuem bancos de dados eletrônicos integrados ao sistema de informações da instituição.

Atividade importante para posicionar a IFES como candidata a receber alunos e pesquisadores estrangeiros, o ensino de português como língua estrangeira está presente em 52% das instituições participantes da pesquisa.

Quanto à visibilidade das atividades internacionais via SCI, mais de 70% deles têm página eletrônica, mas apenas 66% delas estão em

outros idiomas.

Os convênios de gaveta - convênios cuja implementação não ocorreu - existem a uma taxa de cerca de 10% na maioria das instituições, mas a UFPEL, a UFPA e a UFSJ apresentam taxas de 50% ou superior.

Quanto à representatividade do SCI nos Conselhos Superiores, não há uma única instituição pesquisada cujo responsável pelo SCI faça parte de qualquer Conselho Superior na qualidade de responsável pela área internacional.

CONCLUSÃO E RECOMENDAÇÕES

A partir da metodologia adotada e dos resultados apresentados, verifica-se que todas as IFES participantes deste trabalho estão, em vários aspectos, iniciando seu processo de internacionalização, mesmo as mais antigas. De acordo com as definições de *Hasewend et al.*², a totalidade das instituições pode ser classificada na fronteira dos quadrantes A e C. A ausência de sistematização das atividades internacionais e a não inserção da internacionalização na cultura institucional, dentre outras características referentes aos dois quadrantes descritas na Metodologia, são comuns a todas as IFES aqui observadas.

Com o intuito de contribuir com o processo de internacionalização das IFES brasileiras, seguem sugestões para aquelas que estão iniciando seus processos, seja porque são recém-criadas, seja porque ainda não amadureceram a atividade de cooperação internacional em seu interior.

Para aqueles que pretendem desenvolver seu plano de internacionalização, é necessário contar com o comprometimento das diversas instâncias institucionais e com a constituição formal do SCI. É necessário, também, que haja planejamento estratégico para a área desenvolvido em sintonia com as áreas fortes da instituição e com seus objetivos primeiros, considerando também as injunções do universo

circundante.

Adicionalmente, a cultura da internacionalização deve fazer parte da cultura organizacional, lembrando que internacionalizar é mais que apenas intercambiar alunos, professores e técnicos ou participar de pesquisas conjuntas. É, dentre outras ações, considerar currículos diferenciado, oferecer disciplinas em outros idiomas, reconhecer carga horária cumprida no exterior, promover cursos resultando em dupla titulação, além de permitir atividades de cunho internacional desenvolvidas no interior das instituições, tais como feiras, que proporcionem uma visão *mundializada* aos alunos que não têm condições de permanecer no exterior por um período maior de tempo e que não devem ser excluídos do processo de internacionalização.

É fundamental, também, o estabelecimento de relacionamentos estratégicos internos e externos para o desenvolvimento das atividades internacionais, com visibilidade das ações desenvolvidas.

O *staff* da área deve ter treinamento específico e constante, constituindo equipe de tamanho adequado e com as habilidades necessárias às ações que serão implementadas. Preferencialmente, deve ser criado sistema de incentivos ao envolvimento com cooperação internacional que não necessariamente precisam ser financeiros. Podem ser instituídos prêmios de melhores práticas, por exemplo.

Finalmente, é preciso que uma infraestrutura básica esteja disponível para o SCI com local apropriado, que inclui área de trabalho e área de reuniões condizentemente mobiliadas; com ambiente organizacional adequado ao tipo de atividade em tela, em função de suas especificidades; com computadores na proporção de um para cada profissional da área e com equipamentos para apoio tecnológico, tais como projetor multimídia, *laptops*, filmadoras e/ou

câmeras digitais e aparelhos do tipo *Blackberry*, por exemplo.

Concluindo, são requisitos essenciais para a criação de um setor responsável pela cooperação internacional em uma IFES:

- a) Inserção do projeto no processo de internacionalização da instituição;
- b) Existência do SCI no organograma da instituição com autonomia administrativa e recursos próprios para prover suas demandas;
- c) Articulação e interação com redes internas e externas de intercâmbio docente e discente.

Considerando todas as limitações impostas às universidades públicas federais brasileiras ao longo de vários anos, as IFES brasileiras atualmente contempladas com uma área internacional desenvolvem suas atividades, em grande parte, por que contam, em suas equipes, com profissionais comprometidos com seu trabalho. E esses profissionais acreditam que a área internacional de uma IFES deve existir para ampliar sua interlocução internacional, melhorar a qualidade científica de seus cursos e programas e contribuir para o desenvolvimento do País.

REFERÊNCIAS

1. Dias, MA. A universidade do século XXI: do conflito ao diálogo de civilizações. www.iesalc.unesco.org.ve, consulta em outubro de 2007.
2. Hasewend, Brigitte, Ollikainen, Aaro; wächter, Bernd. Internationalisation of higher education. In: Wächter, Bernd, editor. Internationalisation in higher education - a paper and seven essays on international cooperation in the tertiary sector. Bonn: Lemmens Verlags & Mediengesellschaft; 1999.

3. Kehm, Barbara M.; WIT, Hand de (Editores). Internationalization in higher education: European responses to the global perspective. Amsterdam: EAIE e EAIR, 2005.
4. Pedrozo, Nancy Gondim. A construção do conhecimento como uma rede de competências: o caso da cooperação acadêmica internacional na UFF. Dissertação Mestrado. Niterói, RJ, 2002.
5. Saraiva, José Flávio S. Uma janela para o mundo. Relatório de atividades realizadas pela Assessoria de Assuntos Internacionais da UnB no período de 2001 a 2005. Brasília.
6. Sveiby, Karl Erick. A nova riqueza das organizações. Rio de Janeiro: Campus; 1998.
7. Zarifian, Philippe. Objetivo Competência. São Paulo: Atlas, 2001.

ANEXO 1 - Questionário da Pesquisa de Campo

Caros Colegas,

Para que possamos apresentar nosso trabalho final no Curso ANDIFES de Gestão da Internacionalização Universitária, e em função do curto prazo que nos resta, solicitamos a colaboração de vocês no preenchimento deste questionário até o dia 13 de março.

Pedimos que seja respondido apenas 1 questionário por instituição. Então, como há mais de um participante de algumas IFES no curso, combine com seu colega quem irá respondê-lo, por favor.

Nosso tema é *IFES que iniciam seu processo institucional de internacionalização*.

Após respondê-lo, envie para Edma Carneiro, edma@unb.br, com cópia para Nancy Pedrozo, nancy@aai.uff.br.

Agradecemos, imensamente, a ajuda.

QUESTIONÁRIO

Nome da IFES:

Seu nome (se desejar):

Ano de criação do Setor Responsável pela Cooperação Internacional (SCI):

1. O SCI faz parte da estrutura formal da IFES?
() SIM () NÃO
2. Se sim, qual sua subordinação no organograma da instituição?
() Gabinete do Reitor
() Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
() Outro. Qual?
3. O SCI possui um Regimento Interno?
() SIM () NÃO
4. O SCI possui planejamento próprio definido para suas atividades, com objetivos, metas e cronogramas claramente definidos?
() SIM () NÃO () EM FASE DE PREPARAÇÃO
5. Quais as principais ações desenvolvidas pelo SCI nesta IFES?

	Subsidiar o Planejamento Estratégico da Instituição, através da identificação das demandas, da sugestão das ações e do contato com os prováveis parceiros.
	Subsidiar a Reitoria com informações a serem levadas à Comissão de Relações Internacionais da Andifes.
	Representar a IFES nos diversos eventos ligados às Relações Internacionais.
	Buscar orientação para a formalização de cooperação internacional através de Protocolos, Convênios e Contratos.
	Formalizar a internacionalização da IFES como atividade estratégica para seu crescimento e para a otimização das atividades acadêmicas.
	Participar, no plano interno da IFES, da elaboração e da coordenação das políticas de cooperação internacional.
	Facilitar o intercâmbio de docentes, de discentes e de técnico-administrativos no plano internacional.
	Divulgar as oportunidades acadêmicas para intercâmbios de docentes, de discentes e de técnico-administrativos.
	Acompanhar as atividades dos docentes, dos discentes e dos técnico-administrativos afastados do país para intercâmbios internacionais.
	Recepcionar docentes, discentes e técnico-administrativos estrangeiros na IFES, bem como facilitar sua permanência no Brasil, através de suporte logístico e acadêmico;
	Intermediar as relações entre as partes interessadas na revalidação de diplomas;
	Buscar apoio financeiro junto a órgãos de fomento e empresas para dar suporte a docentes, discentes e técnico-administrativos em atividades acadêmicas no estrangeiro.

6. Enumere 3 outras atividades de cooperação internacional que acontecem mais freqüentemente na IFES.
7. O SCI tem alguma participação ativa nas atividades mencionadas na pergunta anterior? Se não, o SCI toma ciência delas

formalmente?

8. Nesta IFES, existe um PDI?

SIM NÃO

9. Se sim, quantas vezes a palavra internacional ou alguma outra expressão que estabeleça a idéia da internacionalização aparece em sua Missão?

10. Quantas pessoas trabalham no SCI e com que funções?

Obs: função deve ser entendida como o tipo de trabalho que a pessoa desenvolve e não seu cargo.

11. Quais os cargos destas pessoas?

12. Considerando o grupo deste SCI, quantas pessoas possuem as seguintes habilidades:

13. Há algum tipo de incentivo, financeiro ou não, para aqueles envolvidos em atividades de cooperação internacional que não seja a pesquisa? Qual (quais)?

14. Do total de alunos presenciais, qual o percentual de alunos de fazendo intercâmbio no exterior pela IFES? Informe de são alunos de graduação, de pós-graduação ou ambos.

15. Do total de alunos presenciais, qual a porcentagem de alunos estrangeiros? Informe de são alunos de graduação, de pós-graduação ou ambos.

16. O SCI conta com orçamento destinado pela IFES para a realização de suas atividades atuais?

SIM NÃO

17. A captação de recursos externos é uma

atividade regularmente realizada neste SCI?

SIM NÃO

18. Como se dá o registro e a guarda das informações neste SCI?

Não há o registro das informações

Arquivos tradicionais

Banco de dados eletrônico pertencente ao próprio setor

Banco de dados eletrônico integrado ao sistema de informações da IFES

19. Esta IFES possui curso de Português para Estrangeiros?

SIM NÃO

20. O SCI possui página eletrônica?

SIM NÃO

21. Se sim, a página eletrônica está em outros idiomas?

SIM NÃO

22. A IFES possui convênio ou acordos cuja implementação não ocorreu (convênios de gaveta)? Se sim, qual o percentual destes convênios em relação ao número total?

23. Qual o status do Assessor na estrutura da IFES?

CD

FG

Bolsa

24. O [A] Assessor[a] participa de algum Conselho superior desta IFES?

Sim. Qual?

Não

PERFIL CLÍNICO DE 128 PACIENTES IDOSOS PORTADORES DO HIV/AIDS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE

*Clinical Profile of 128 Aged Patients HIV/AIDS Bearers in the
Gaffrée and Guinle University Hospital*

Patrícia Capua Vieira da Silva¹; Aureo do Carmo Filho²; Max Kopti Fakoury³;
Eberhart Portocarrero Gross⁴; Fernando Raphael de Almeida Ferry⁵

RESUMO

Objetivo: Caracterizar o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes idosos, com idade superior a 60 anos, portadores do HIV.

Métodos: Revisão de 128 prontuários de pacientes acima de 60 anos em acompanhamento atual no HUGG.

Resultados: No Brasil cada vez mais idosos são infectados pelo HIV. Em particular no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (Centro Nacional de Referência em tratamento da AIDS), nos últimos cinco anos observamos um crescimento expressivo da prevalência da AIDS nessa faixa etária, predominantemente nas mulheres. A transmissão é majoritariamente heterossexual. Na primeira consulta, muitos se apresentam assintomáticos, porém, posteriormente, torna-se alto o índice de infecções oportunistas. As associações com sífilis e hipertensão arterial são expressivas. Melhoras clínica e laboratorial são substanciais com o uso da terapia anti-retroviral.

Conclusão: A AIDS em pacientes idosos deve ser considerada uma doença com incidência ascendente. Portanto, uma melhor compreensão da relação entre vírus e hospedeiro nesta faixa etária proporcionará ao profissional médico informações que facilitarão o manejo da AIDS, bem como a instituição do tratamento. A eficácia da medicação anti-retroviral e uma abordagem clínica global, com controle das co-morbidades associadas à AIDS, permite uma melhor sobrevida com qualidade.

Palavras-chave: Idosos, HIV, AIDS.

ABSTRACT

Objective: Characterization of the clinical and epidemiological profiles of elderly patients, aged 60 years or more, who are infected with HIV.

Methods: Revision of 128 medical records of patients over 60 years old who are currently at follow up at the HUGG (Gaffrée e Guinle University Hospital).

Results: In Brazil more and more elders are infected with HIV. Particularly at the Gaffrée e Guinle University Hospital (National Reference Center for AIDS treatment), during the last five years we have observed an expressiv growth of the prevalence of AIDS at this age, mostly among women. Transmission is mainly heterosexual. In the first interview, many were asymptomatic; later, however, the proportion

of opportunistic infections became high. The associations with syphilis and high blood pressure are expressive. Clinical and laboratorial improvement is substancial with the use of antiretroviral therapy.

Conclusion: AIDS in elderly patients must be considered a disease of ascending incidence. Hence, a better understanding of the relationship between virus and host at this age will provide the physician with informations that will facilitate the handling of AIDS, as well as the estalishment of its treatment. The efficacy of the antiretroviral medication and a global clinical approach, with the control of the comorbidities associated with AIDS, allows a better survival with quality.

Key words: Elderly, HIV, AIDS.

¹Médica, Residente em Oftalmologia do Instituto Benjamin Constant.

²Médico, Especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, Pós-graduado em Geriatria pela Universidade Aberta da Terceira Idade (UnATI / UERJ), Aluno do Programa de Pós-Graduação (Mestrado) em Neurologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, médico do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle.

³Médico, Pós-graduado em Geriatria pela Universidade Aberta da Terceira Idade (UnATI / UERJ), Aluno do Programa de Pós-Graduação (Mestrado) em Neurologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, médico do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle.

⁴Acadêmico de Medicina do quinto período da Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).

⁵Médico, 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: Fernando Ferry - Rua Mariz e Barros, 775 (10ª. Enfermaria) - Tijuca - Rio de Janeiro (RJ).

E-mail: ferry@unirio.br

INTRODUÇÃO

No Brasil, considera-se idoso o indivíduo que possui idade igual ou superior a 60 anos. (Estatuto do idoso – Lei nº 10.741 de 1º de Outubro de 2003). De acordo com o IBGE, esta faixa etária atualmente representa 8,6% da população brasileira. Esta proporção chegará a 14% no ano de 2025 com cerca de 32 milhões de indivíduos.

De acordo com a Coordenadoria Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (DST/AIDS) do Ministério da Saúde, no Brasil, entre 1980 e 2004 foram notificados 362.364 casos de infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV)¹. A maioria destes casos pertence à região sudeste com 235.410 casos, dentre os quais 50.860 são do Estado do Rio de Janeiro.

Com relação aos idosos, no período de 1983 a 1991, havia apenas 681 casos de AIDS notificados em indivíduos maiores de 60 anos (569 homens e 112 mulheres). Até a última atualização (junho/2005), estes números subiram para 7.935 casos (5.446 homens - 9,5 vezes maior e 2.489 mulheres - 22 vezes maior). Estes números podem não corresponder à realidade, pois são comuns em nosso país a não notificação de casos e o sub-diagnóstico. Também é importante levarmos em conta que o advento da terapia anti-retroviral (TAR) fez subir o número de pessoas que estão envelhecendo com a AIDS. Em nosso serviço 67 (53%) dos 128 pacientes foram diagnosticados com idade inferior a 60 anos.

Uma maior eficácia no controle e prevenção das doenças na população brasileira levou a maiores expectativa e qualidade de vida, prolongando o período sexualmente ativo dos indivíduos. O advento de pílulas para o tratamento da disfunção erétil, próteses penianas, reposição hormonal em ambos os sexos, melhor controle medicamentoso das doenças comuns dos idosos, entre outros, aumentaram a atividade

sexual, tanto dos homens quanto das mulheres na terceira idade, elevando assim o risco de disseminação das doenças sexualmente transmissíveis (DST), dentre elas, a AIDS. Observa-se também, em nosso serviço, que a geração que tem hoje mais de 60 anos não possui a cultura do uso sistemático de preservativos, já que há 30 anos não havia o risco de adquirir AIDS. Outro fator é que nesta faixa etária a flacidez peniana dificulta o uso do preservativo, interferindo na dinâmica do ato sexual. Um estudo realizado em São Francisco mostrou que 32% dos homens avaliados já haviam usado pílula para disfunção erétil alguma vez e 21% a tinham utilizado nos seis meses imediatamente anteriores à pesquisa, sendo o uso recente maior entre os homens HIV positivos (42%) do que entre os HIV negativos (19%) ou de sorologia indefinida (12%)².

Alguns estudos revelaram que tanto crianças como idosos apresentavam maior risco de um diagnóstico tardio da infecção pelo HIV em comparação às idades intermediárias^{3,4}. Este fato corrobora a provável situação de que o diagnóstico do HIV é considerado mais freqüentemente em adultos jovens do que em idosos⁵. Todavia, os idosos teriam vida sexual mais prolongada, acumulando portanto um maior risco de infectar-se. Eles também seriam mais relutantes quanto ao uso de preservativo e quanto à realização da testagem para o HIV do que os mais jovens⁶.

Embora a TAR reduza a infectividade individual, quanto mais pessoas vivem infectadas pelo HIV e continuam a ter sexo sem proteção com parceiros regulares e/ou casuais, mais a incidência de infecção na população em geral tende a crescer⁷. Tal fato pode ser potencializado no idoso devido ao errôneo conceito da população de que a AIDS seria uma doença de jovens.

Neste estudo realizamos uma observação transversal do perfil clínico e epidemiológico

com base em dados coletados dos prontuários de 128 pacientes portadores do HIV com idade superior a 60 anos até abril de 2006. Nossas observações mostram que a AIDS deve ser considerada como uma doença a ser investigada na terceira idade.

MÉTODOS

Desde 1983, o Serviço de Imunologia Clínica da Clínica Médica B (10ª Enfermaria) do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG - UNIRIO) presta assistência a portadores do HIV. No momento há cerca de 3.200 pacientes em tratamento clínico, sendo na sua grande maioria pacientes de baixo nível sócio-econômico.

SELEÇÃO E INCLUSÃO DOS PACIENTES NO ESTUDO

Revisão de todos os prontuários de pacientes em acompanhamento ambulatorial, que até abril de 2006, apresentavam idade igual ou superior a 60 anos, totalizando 128 pacientes. Todos apresentavam diagnóstico de certeza de infecção pelo HIV, de acordo com os critérios estabelecidos pelo Programa Nacional de Controle de DST/AIDS - Ministério da Saúde.

COLETA DE DADOS

As variáveis coletadas foram: a) idade; b) sexo; c) data da primeira sorologia positiva para HIV; d) idade na época do diagnóstico; e) modo provável de transmissão do HIV; f) quadro clínico e data da primeira consulta no ambulatório de Imunologia; g) primeiras e últimas contagens de células CD4, CD8 e carga viral; h) data de início da TAR; i) número de esquemas de TAR; j) estado atual do paciente; k) esquema de TAR atual; l) data da última consulta; m) doenças comuns do idoso associadas; n) presença de infecção oportunista, de hepatites B ou C, de sífilis, de lipodistrofia; o) região em que o paciente habita; p) efeitos colaterais

provavelmente associados à TAR.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

IDADE ATUAL E NA ÉPOCA DO DIAGNÓSTICO, SEXO E MORADIA

Houve crescimento significativo do número de idosos com AIDS nos últimos anos. No HUGG, em 2002, havia 53 idosos com HIV/AIDS. Em 2005, são 128, ou seja, mais que o dobro. Destes 128 pacientes maiores de 60 anos, cerca de 58% possuem menos de 65 anos, 23% de 66 a 70 anos e 18% possuem 71 ou mais. Quanto à idade ao diagnóstico, 53% tinham menos de 60 anos, enquanto que 38% tinham 60 ou mais, sendo 9% das idades desconhecidas. Em relação ao gênero, 56% eram homens e 44% mulheres, o que reafirma a tendência que ocorre nas outras faixas etárias de o sexo feminino se igualar ao masculino na infecção pelo HIV [1]. Comparativamente, num estudo de Chicago, dos 87 pacientes com média de idade de 64 anos (variando de 60–78 anos), 80% eram homens⁸. Quanto ao local de moradia, constatamos uma grande variedade entre diferentes bairros, havendo maior frequência na zona norte, na baixada fluminense - ambas áreas mais pobres - e na zona sul.

MODO PROVÁVEL DE TRANSMISSÃO DO HIV

Em um estudo americano, os grupos de risco do HIV em idosos foram: sexo heterossexual, 41%; uso de drogas injetáveis, 28%; homens homossexuais, 17%; ignorado, 14%⁸. Já em nosso estudo, entre os pacientes do sexo masculino, 35% eram heterossexuais, 29% bissexuais, 24% homossexuais, 7% foram submetidos a transfusão de sangue ou derivados e 11% tiveram grupo de risco ignorado, enquanto que entre pacientes do sexo feminino 84% eram heterossexuais, 7% foram submetidas a transfusão de sangue ou derivados e 13% tiveram grupo de risco ignorado. Não foram identificadas

mulheres homossexuais ou bissexuais. Conclui-se então que a transmissão sexual exerce importante papel em diferentes populações idosas^{8,9}, o que reforça a necessidade de uma orientação direcionada aos idosos quanto à prevenção da infecção pelo HIV através do contágio sexual.

Nos pacientes idosos heterossexuais, agregamos fatores de risco específicos para a contaminação pelo HIV. Obtivemos os seguintes resultados: 27% tinham múltiplos parceiros sexuais, 20% tinham parceiro com comportamento de risco, 29% tinham parceiros sabidamente HIV positivos, 3% utilizavam drogas injetáveis e 21% não tiveram nenhum fator de risco associado.

MOTIVO DA PRIMEIRA CONSULTA

Na primeira consulta, parte considerável dos pacientes (40%) apresentava-se sem manifestações clínicas associadas à AIDS. Entretanto, foram bastante referidos: candidíase, perda ponderal, sintomas respiratórios (tuberculose, pneumonias, tosse, dispnéia, dor torácica), diarreia, febre, herpes zoster.

CONTAGENS DE CÉLULAS CD4, CD8 E CARGA VIRAL

A grande maioria dos pacientes idosos em uso de TAR obteve excelentes respostas imunológica e virológica, com resultados similares àqueles reportados em estudos de coorte com idosos HIV positivos^{10,11,12}. Analisando-se o gráfico, percebe-se que na maioria dos pacientes as contagens de células CD4 atuais subiram em relação às primeiras na vigência de infecção pelo HIV e as de CD8 pouco se alteraram. Enquanto isso, a carga viral diminuiu comparando-se as medições iniciais e as últimas. A TAR em idosos é eficaz.

TAR UTILIZADA E SEUS EFEITOS COLATERAIS

Diversos esquemas de TAR são prescritos aos pacientes, de acordo o estado clínico e imunológico, esquemas prévios e limitações individuais do paciente. No momento, 16% dos pacientes idosos ainda encontram-se sem indicação para uso de TAR.

Daqueles que utilizam TAR, cerca de 42% estão no primeiro e 31% estão no segundo ou terceiro esquemas; todavia, há pacientes que já usaram até dez esquemas diferentes. As associações mais utilizadas nos pacientes idosos do HUGG são zidovudina, lamivudina e nevirapina (15%), zidovudina, lamivudina e efavirenz (17%), estavudina, lamivudina e efavirenz (5%), estavudina, lamivudina e nevirapina (4%). Estes quatro esquemas correspondem a cerca de 36% da TAR administrada neste grupo. Felizmente é baixo o número de pacientes em uso de inibidores de protease.

O uso crescente da TAR está associado ao aumento da incidência de doenças cardiovasculares (DCV), pois agrava diversos dos seus fatores de risco, incluindo dislipidemia (principalmente um usuários de inibidores de protease)^{13,14}, resistência à insulina e mesmo diabetes mellitus¹⁵. Sendo assim, o idoso portador de HIV em tratamento possui duplo risco para afecções cardiovasculares - tanto pela idade avançada quanto pela TAR. Todavia, observa-se em nosso serviço que o aumento relativo de DCV é ainda pequeno nestes pacientes e que o benefício da TAR é impositivo em termos de melhora imunológica e morbimortalidade relacionada.

A lipodistrofia é um dos efeitos colaterais da TAR. Em nosso estudo, ela foi observada em 17 pacientes, o que corresponde a 13 % do total dos idosos. Esta baixa prevalência pode estar associada à nossa prática clínica de evitar a estavudina ou inibidores de protease nos idosos.

A substituição de estavudina por abacavir ou zidovudina parece diminuir os índices de lipodistrofia¹⁶. Dentre os 17 idosos, apenas três estavam em uso atual de estavudina. Os inibidores de protease são conhecidos causadores de lipodistrofia. Havia apenas sete pacientes com lipodistrofia utilizando estes medicamentos em nosso estudo.

Outros efeitos colaterais da TAR bastante encontrados neste estudo foram: náuseas, diarreia, dislipidemia e anemia, que cessaram após a troca de TAR ou controle medicamentoso. Nos pacientes idosos é sabido que as drogas tendem a causar maiores efeitos colaterais e que a interação medicamentosa é um aspecto que deve ser sempre relevado. Vale ressaltar que a TAR, apesar de sua indiscutível eficiência contra o HIV, por si já causa inúmeros efeitos adversos em indivíduos de qualquer idade, e nos idosos o impacto destas medicações provavelmente é maior e este fato deveria orientar a conduta médica.

ESTADO ATUAL DO PACIENTE

Cerca de 61% dos idosos encontravam-se em bom ou ótimo estado geral em sua última consulta. Foram relatados em prontuários apenas três óbitos, o que corresponde a cerca de 2% dos 128 pacientes.

DOENÇAS ASSOCIADAS

Doenças oportunistas, sífilis e hepatites B e C são frequentemente encontradas na população portadora de HIV adulta⁸. Tal fato também acontece com os idosos. Desconsiderado as infecções oportunistas (que têm causas diversas), presentes em 74% destes indivíduos, a doença mais associada aos idosos HIV positivos foi a sífilis, presente em mais de 20% dos 128 pacientes. Estudos epidemiológicos têm provado substancialmente que a infecção sífilítica, uma das causas de úlcera genital, facilita a transmissão do HIV^{17,18,19}. Úlceras sífilíticas destroem epitélio

e mucosa, facilitando então a passagem do HIV. Além disso, a sífilis, particularmente em sua forma secundária, pode aumentar a ativação imunológica de células hospedeiras, afetando a secreção de citocinas, incluindo o fator de necrose tumoral (TNF-alfa), e intensificando a produção de fatores de transcrição. Logo, há aumento da replicação do HIV^{20,21,22,23}. Existe um estudo mostrando ainda que, além de se associar a um crescimento significativo da carga viral do HIV no plasma, a sífilis também leva a uma diminuição bem marcada na contagem de células CD4 nos homens infectados pelo HIV²⁴. Somando todas estas informações à significativa taxa de sífilis em HIV positivos, o que inclui os idosos, torna-se imprescindível uma busca ativa destes pacientes, visando tratamento precoce tanto para a AIDS quanto para esta DST.

Já as hepatites B e C acometem, respectivamente, 6 e 9% dos nossos pacientes. São escassos os dados na literatura científica sobre a co-infecção viral de hepatite B (HBV), C (HCV) e HIV na faixa etária idosa.

COMORBIDADES

Um grande desafio na abordagem terapêutica nos pacientes com AIDS que já estão na terceira idade é o gerenciamento de outras comorbidades comuns ao idoso. A hipertensão arterial, em nosso estudo, foi a mais freqüente (33%), seguida por: dislipidemias, diabetes, oftalmopatias, depressão, osteoporose, doenças pulmonares, anemia, cardiopatias diversas e artropatias. Estas doenças fazem com que esta população seja usuária crônica de um grande número de medicamentos. Isso complica o tratamento da AIDS - que envolve também um grande número de pílulas, tanto para a TAR propriamente dita quanto para o tratamento ou profilaxia das infecções oportunistas relacionadas à AIDS. Um estudo em Chicago mostrou comorbidades semelhantes entre os pacientes, sendo a mais comum a hipertensão (presente em

61%), depressão (em 28%) e diabetes (em 26%) [8].

AIDS NO IDOSO

O tratamento e o acompanhamento da AIDS no idoso requerem cuidados especiais. A investigação quanto aos riscos de DCV deveria ocorrer regularmente, especialmente após início ou troca de TAR. Mudanças no estilo de vida, que vêm sendo bem estudadas na população em geral, como evitar o tabagismo, controlar a dieta e incrementar as atividades físicas deveriam ser implementadas rigorosamente¹⁰. Desta forma, as comorbidades relacionadas à terceira idade, à própria AIDS e aos efeitos colaterais da TAR seriam e, com isso, haveria significativa melhora na qualidade de vida desses indivíduos.

PREVENÇÃO E QUALIDADE DE VIDA E RECOMENDAÇÕES

Algumas medidas gerais podem amenizar os efeitos colaterais e interações medicamentosas, tornando o tratamento contra o vírus mais eficiente e levando uma melhor qualidade de vida aos pacientes. São elas: sempre que possível prescrever TAR de fácil posologia e baixo risco de efeitos colaterais; tratamento agressivo e precoce das infecções oportunistas; pesquisar sempre outras DSTs como a sífilis e hepatites virais; checar sempre as drogas em uso, as interações medicamentosas e os ajustes de doses; lembrar que alguns fitoterápicos interferem negativamente na TAR; medidas dietéticas adequadas; atividades físicas e mentais; repouso regular; evitar obesidade, etilismo ou tabagismo; envolver os familiares na condução do tratamento; intervalos menores interconsultas; apoio e conscientização da equipe multidisciplinar.

NECESSIDADE DE CAMPANHAS PÚBLICAS DIRECIONADAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

Pelo exposto, torna-se necessária a adoção de medidas que diminuam o impacto da AIDS na terceira idade. Nesta faixa etária, o diagnóstico é muitas vezes complicado e muitos idosos estão falecendo nas emergências e demais serviços sem que a maioria dos médicos consiga diagnosticar a AIDS, visto que esta ainda não se insere no repertório do diagnóstico diferencial das doenças comuns deste grupo. Isto ocorre, em parte, porque existem ainda preconceitos quanto à sexualidade dos idosos. Além disso, algumas condições definidoras de AIDS, como perda ponderal, diarreia, pneumonias de repetição, doenças cutâneas, candidíase, anemia, demência, entre outras, podem ser comuns no idoso, confundindo o médico assistente, que freqüentemente não considera a AIDS como possível diagnóstico. Sendo assim, o tratamento específico do HIV e das doenças relacionadas à AIDS é postergado, e pela falta de reserva orgânica (já esperada no idoso), a evolução da AIDS geralmente é mais rápida, grave e fatal.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. CN-DST/AIDS. AIDS: etiologia, clínica, diagnóstico e tratamento. <http://www.AIDS.gov.br/cgi/deftohtm.exe?tabnet/AIDS.def>.
2. Chu PL, McFarland W, Gibson S, Weide D, Henne J, Miller P, et al. Viagra use in a community-recruited sample of men who have sex with men, San Francisco. *JAcquir Immune Defic Syndr.* 2003;33:191-3.
3. Castilla J, Noguera I, Belza MJ, del Amo J, Sanchez F, Guerra L. Are we diagnosing people infected with HIV in time? *Aten Primaria.* 2002;29:20-5.

4. Porter K, Wall PG, Evans BG. Factors associated with lack of awareness of HIV infection before diagnosis of AIDS. *BMJ*. 1993;307:20-3.
5. Nacher M, Guedj ME, Vaz T, Nasser V, Randrianjohany A, Alvarez F, Sobesky M, Magnien C, Couppie P. Risk factors for late HIV diagnosis in French Guiana. *AIDS*. 2005;19:727-738.
6. Giraud M. Analysis of sexual behaviour in the French Antilles and French Guiana. Paris: Agence Nationale de Recherche sur le Sida (ANRS); 1995.
7. Law M, Prestage G, Grulich A, Van de Ven P, Kippax S. Modelling the effect of combination antiretroviral treatments on HIV incidence. *AIDS*. 2001;15:1287-1294.
8. Adeyemi OM, Badri SM, Max B, Chinomona N, Barker D. HIV Infection in Older Patients. *Clinical Infectious Diseases*. 2003;36:1347.
9. Shah SS, McGowan JP, Smith C, et al. Comorbid conditions, treatment, and health maintenance in older persons with human immunodeficiency virus infection in New York City. *Clin Infect Dis*. 2002;35:1238-43.
10. Grimes RM, Otiniano ME, Rodriguez-Barradas M, Lai D. Clinical experience with human immunodeficiency virus infected older patients in the era of effective antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2002;34:1530-3.
11. Knobel H, Guelar A, Valdecillo G, et al. Response to highly active therapy in HIV-infected patients aged 60 years or older after 24 months follow-up. *AIDS*. 2001;15:1591-3.
12. Perez JL, Moore RD. Greater impact of HAART on survival in people older than fifty with HIV infection compared to younger people in an urban observational cohort. *Clin Infect Dis*. 2003;36:212-28.
13. Behrens G, Dejam A, Schmidt H, Balks HJ, Brabant G, Korner T, et al. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. *AIDS*. 1999;13:F63-F70.
14. Schmidt HH, Behrens G, Genschel J, Stoll M, Dejam A, Haas R, et al. Lipid evaluation in HIV-1 positive patients treated with protease inhibitors. *Antivir Ther*. 1999;4:163-70.
15. Kamin DS, Grinspoon, SK. Cardiovascular disease in HIV-positive patients. *AIDS*. 2005;19:641-652.
16. McComsey G, Paulsen DM, Lonergan, JT, Hessenthaler SM, Hoppel CL, Williams VC, Fisher RL, Cherry CL, White-Owen C, Thompson KA, Ross ST, Hernandez JE, Ross LL. Improvements in lipotrophy, mitochondrial DNA levels and fat apoptosis after replacing stavudine with abacavir or zidovudine. *AIDS*. 2005;19:15-23.
17. Gray RH, Wawer MJ, Brookmeyer R, Sewankambo NK, Serwadda D, Wabwire-Mangen F, et al. Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1 discordant couples in Rakai, Uganda. *Lancet*. 2001;357:1149-53.
18. Holmberg SD, Stewart JA, Gerber AR, Byers RH, Lee FK, O'Malley PM, et al. Prior herpes simplex virus type 2 infection as a risk factor for HIV infection. *JAMA*. 1988;259:1048-50.

19. Plummer FA, Simonsen JN, Cameron DW, Ndinya-Ochola JO, Kreiss JK, Gakinya MN, et al. Cofactors in male-female sexual transmission of human Immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis.* 1991;163:233-9.
20. Bentwich Z, Maartens G, Torten D, Lal AA, Lal RB. Concurrent infections and HIV pathogenesis. *AIDS.* 2000;14:2071-81.
21. Klausner JD, Makonkawkeyoon S, Akarasewi P, Nakata K, Kasinrerak W, Corral L, et al. The effect of thalidomide on the pathogenesis of human immunodeficiency virus type 1 and *M. tuberculosis* infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1996;11:247-57.
22. Lawn SD, Shattock RJ, Acheampong JW, Lal RB, Folks TM, Griffin GE, et al. Sustained plasma TNF-alpha and HIV-1 load despite resolution of other parameters of immune activation during treatment of tuberculosis in Africans. *AIDS.* 1999;13:2231-7.
23. Sulkowski MS, Chaisson RE, Karp CL, Moore RD, Margolick JB, Quinn TC. The effect of acute infectious illnesses on plasma human immunodeficiency virus (HIV) type 1 load and the expression of serologic markers of immune activation among HIV-infected adults. *J Infect Dis.* 1998;178:1642-8.
24. Buchacz K, Patel P, Taylor M, Kerndt PR, Byers RH, Holmberg SD, Klausner JD. Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4 cell counts in HIV-infected patients with new syphilis infections. *AIDS.* 2004;18:2075-9.

PARAGANGLIOMA MALIGNO: RELATO DE UM CASO E REVISÃO DA BIBLIOGRAFIA

MALIGNANT PARAGANGLIOMA: CASE REPORT AND BIBLIOGRAPHICAL REVIEW

Bruno Coelho da Rocha Lazaro¹, José Alberto Landeiro², Soniza Vieira Alves Leon³

RESUMO

Paraganglioma é um tumor raro, composto de células cromafins, derivado do tecido paragangliônico, grupo celular relacionado ao sistema nervoso autônomo. Pode ser encontrado em diversas localizações. Quando de aparecimento na glândula adrenal recebe a denominação de feocromocitoma. A apresentação do tumor é variável; na maioria das vezes é representado como uma massa assintomática de crescimento lento, comprimindo estruturas adjacentes; por outro lado, o tumor pode secretar catecolaminas, produzindo um quadro característico de hipertensão, paroxismos e cefaléia. Paragangliomas malignos são tumores extremamente raros; são caracterizados pela recorrência local após sua ressecção completa ou pelo aparecimento de metástases à distância. A análise imuno-histoquímica dos paragangliomas pode trazer um valor prognóstico; os paragangliomas benignos apresentam-se mais intensamente corados pela enolase, cromogranina e met-enkefalina, e reagem a um número maior de reagentes imuno-histoquímicos, quando comparados com paragangliomas malignos. O diagnóstico é baseado através de imagens de ressonância magnética e angiografia; O uso da cintilografia com I¹³¹-MIBG possui implicações tanto diagnósticas quanto terapêuticas; o I¹³¹-MIBG é captado pelo tecido paragangliônico, informando a localização do mesmo; quando utilizado em altas doses está relacionado com redução do tecido tumoral. O tratamento dos paragangliomas é realizado com a ressecção cirúrgica da lesão; o tratamento da recidiva local pode ser realizado com o uso adjuvante de radioterapia convencional, uso de I¹³¹-MIBG ou de quimioterapia, especialmente os paragangliomas malignos. Este estudo apresenta um relato de caso de uma paciente de 29 anos que apresentou metástases vertebrais após 5 anos do diagnóstico e tratamento cirúrgico de um paraganglioma do corpo carotídeo. Ela foi submetida a uma correção cirúrgica das lesões vertebrais, e tratamento adjuvante com radioterapia. A paciente encontra-se atualmente assintomática.

Palavras-chave: Paraganglioma maligno, glioma.

ABSTRACT

Paraganglioma is a rare tumor, composed by chromaffin cells derived from the paraganglionic tissue, group of cells associated to the Autonomous System. Paragangliomas can be found in several localizations; when the primary localization is the adrenal gland, the tumor is called pheochromocitoma. The presentation of the tumor is variable: in most cases it is represented as an asymptomatic mass with slow growth, comprising the anatomic structures around it; on the other hand, the tumor can secrete catecholamines, inducing a typical picture represented as hypertension, paroxysms and headache.

Malignant paragangliomas is a very rare presentation; is diagnosed by local recurrence after total resection of the primary mass, or findings of distant metastases. Immuno-histochemical analysis of tissue samples of paragangliomas can bare a prognostic value; benign lesions shows an increased staining to Enolase, Chromogranin and met-enkephalin, and reaction to a major number of immuno-histochemical agents than the malignant paragangliomas. The diagnosis is based on MRI and angiographic images; cintilography with I¹³¹-MIBG is a diagnostic and therapeutic method; I¹³¹-MIBG is up-taked by the paraganglionic tissue, informing the localization of the tumor; when used in large doses is associated with reduction of the tumor mass. The therapeutic approach is based in the total resection of the tumor; treatment of local recurrence and distant metastases can be made with adjuvant measures as conventional radiotherapy, treatment with I¹³¹-MIBG, or chemotherapy, especially with malignant pheochromocitomas.

This study presents a case report of a 29 years old woman with presentation of vertebral metastases after 5 years of the diagnoses and surgical removal of a carotid body tumor. She has been submitted to a surgical procedure to correct the vertebral lesions, and adjuvant radiotherapy. The patient is now asymptomatic.

Key words: Paraganglioma, glioma.

¹Departamento de Medicina Especializada, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - Hospital Universitário Gaffrée e Guinle.

²Departamento de Neurologia - Hospital Universitário Clementino Fraga Filho.

³Departamento de Medicina Geral - Rio de Janeiro/Brasil.

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

Paragangliomas são tumores derivados do neuroectoderma, compostos de células cromafins, de localização no tecido paragangliônico extra-adrenal, grupos celulares dispersos no organismo associados ao sistema nervoso autônomo²⁰.

São neoplasias incomuns; quando de localização supra-renal, recebem a denominação de feocromocitomas. Paragangliomas podem aparecer em diversos sítios: na região da cabeça/pescoço têm-se principalmente tumores do corpo carotídeo, gânglio nodoso do vago, glomus da jugular; outras localizações descritas como para-aórticas (órgão de zuckerkanndl), retroperitoneais, pélvicos, cauda equina, intracranianos, base do crânio, laringe, traquéia, mandíbula, timpano, glândula pineal¹. Mulligan sugeriu em 1951 a denominação quimiodectomas para neoplasias derivadas de quimiorreceptores, descrevendo os tumores do corpo carotídeo, vago, glomus de jugular e gânglio ciliar na órbita²⁹.

Embora tenham a capacidade de secretar catecolaminas, geralmente apresentam-se como não secretores, com apenas 1% a 3% dos tumores sendo funcionantes.

Paragangliomas metastáticos são tumores extremamente raros, limitados a menos de dez casos relatados no período compreendido entre 1985-1996²⁸. A incidência anual em estudos retrospectivos é de 1/10.000.000 de indivíduos[18]. A característica de malignidade não é fornecida por dados histológicos como proliferação celular, atipias nucleares, etc; e sim pelo aparecimento de metástases à distância, num período de meses a anos, sendo descrito intervalos de até 35 anos⁵.

Relatamos no presente estudo um paraganglioma de corpo carotídeo com comportamento maligno, cursando com metástases ósseas 6 anos após a primeira abordagem terapêutica.

RELATO DO CASO

Paciente 29 anos, sexo feminino, procurou atendimento médico no hospital de força aérea do galeão - hfag em 1995 devido ao aparecimento de tumoração em região cervical à esquerda, de início há três anos, evoluindo com desconforto local progressivo; na primeira consulta referiu cervicalgia de grande intensidade, com irradiação para porção inferior de lobo de orelha esquerda, de início aos esforços, evoluindo com dor ao repouso.

Ao exame físico apresentava-se normotensa (120x80 mmhg), 100 bpm, temperatura axilar 36,8° c, corada, hidratada, anictérica acianótica; exame físico geral sem alterações; exame vascular especializado demonstrando abolição de pulso carotídeo e temporal superficial à esquerda. Realizados exames admissionais, cuja ressonância magnética (rm) da região cervical demonstrou processo expansivo lobulado medindo 4,7 x 3,3 x 2,1 cm apresentando sinal intermediário em t1 e sinal heterogêneo em t2, hipercaptante de contraste, localizado ao nível da bifurcação da artéria carótida esquerda, com envolvimento das mesmas, causando rechaço da glândula submandibular esquerda.

Realizada arteriografia da região cervical, demonstrando comprometimento da artéria carótida esquerda; sendo desconsiderada a realização de embolização do tumor.

Foi indicada cirurgia para retirada do tumor, em junho de 1995, sendo realizada pelo serviço de cirurgia vascular, com ressecção de tumor em região de bifurcação de carótida à esquerda, com realização de "by-pass" carótido-carotídeo com transposição de veia safena interna esquerda reversa. Evoluiu satisfatoriamente do ponto de vista clínico, com níveis pressóricos dentro da normalidade, não apresentando paroxismos ou outras alterações funcionais pelo tumor, no pré, peri ou pós-operatório.

A avaliação por dopplerfluxometria revelou fluxo arterial trifásico, com boa perviedade do enxerto.

O laudo histopatológico demonstrou a macroscopia formação tumoral pardo-acinzentado, elástica, com áreas necróticas, medindo 4.0 x 3.0 x 2.5cm. à microscopia revelou padrão de cordões e nichos celulares, classificados como padrão “Zellballen”, sendo caracterizado paraganglioma do corpo carotídeo.

A paciente obteve alta hospitalar após duas semanas.

Em 31 de outubro de 2001 procurou serviço de neurocirurgia do HFAG devido a quadro de cérvico-braquialgia à esquerda de início há 6 meses, apresentando piora progressiva do quadro. A paciente apresentava-se assintomática até então.

No exame físico geral não se observou qualquer anormalidade; o exame neurológico entretanto demonstrou hipoestesia superficial em território de C4-C5 à esquerda, com exame de motricidade e reflexos profundos sem alterações.

Solicitados exames admissionais de rotina, RX e TC coluna cervical-torácica, PCR, VHS.

Exames de rotina laboratoriais de rotina não revelaram alterações dignas de nota, exceto por VHS de 1ª hora com 37mm. Visualizado fratura patológica de corpo de C5 e T5 no RX de coluna cervical-torácica.

Cintilografia óssea revelou áreas de hipercaptação em topografia de C5, T5 e T12.

Paciente manteve-se oligossintomática, obtendo melhora da dor com repouso, imobilização cervical e analgésicos. Resultados de exames incluindo RX tórax e ECG sem alterações; TC coluna cérvico-torácica revelando lesões osteolíticas em C5, T5 e T12, com grave comprometimento de corpo de C5.

RM de coluna cervical-torácica

demonstrou redução de espaço intervertebral em C5 e T5, com invasão de canal medular ao nível de C5. Solicitado TC tórax, sem alterações; mamografia com achados de parênquima denso, de aspecto micronodular.

Indicada correção cirúrgica de lesão vertebral pela equipe de neurocirurgia.

Realizado em novembro de 2001, neurocirurgia com corpectomia de C5, colocação de “cage” (gaiola de titânio) e osteossíntese de C4 a C6 com placa e 4 parafusos de 16mm.

Paciente apresentou boa evolução hospitalar, obtendo alta dia 20 de novembro de 2001, com programação de acompanhamento ambulatorial pelos serviços de oncologia e neurocirurgia.

O laudo histopatológico de fragmento de corpo vertebral revelou à microscopia, infiltração óssea por neoplasia maligna com padrão celular disperso, sugestivo de células de origem epitelial, sendo fornecido primeiro diagnóstico como adenocarcinoma metastático.

Realizada nova internação hospitalar para melhor avaliação do caso; paciente mantinha-se assintomática.

Solicitado: dopplerfluxometria de carótidas e vertebrais, visualizando anastomose de carótida comum esquerda/enxeto pérvia, com bom diâmetro e fluxo normal ao doppler; sistema carotídeo esquerdo e artérias vertebrais sem alterações.

TC de abdome e pelve sem alterações, exceto por imagem cística em rim direito; colonoscopia realizada não demonstrando alterações; endoscopia digestiva alta revelando 5 úlceras em região antral; pesquisa de *Helicobacter pylori* negativa; enviado material para patologia, vindo após sem características de malignidade.

Realizado: CEA, CA-125, CA19-9, CA15-3, α -FETO PTN, β -HCG, hemograma, bioquímica, hepatograma, sedimento urinário sem alterações.

Avaliação ginecológica e colpocitologia normais.

Foi aventada a hipótese de paraganglioma maligno, sendo solicitado ao serviço de anatomia patológica revisão de lâminas do tumor primário e metástase óssea, com realização de estudo imuno-histoquímico.

Foi realizada revisão de lâmina do tumor primário em Hematoxilina-eosina (HE), imuno-histoquímica com S-100, Enolase, Cromogranina e Sinaptofisina, obtendo expressiva coloração, revelando ser, portanto neoplasia de origem neuroendócrina, caracterizando paraganglioma de corpo carotídeo. (A coloração pelo reagente cromófilo na técnica de imuno-histoquímica, quando positiva, fornece tonalidade marrom as lâminas).

Avaliado lâmina de metástase óssea com HE e os mesmos reagentes de imuno-histoquímica, obtendo fraca coloração com S-100 e sinaptofisina, praticamente não corando com enolase e cromogranina; foi suficiente para designar a origem também neuro-endócrina das células do implante metastático, excluindo-se linhagem epitelial, confirmando o diagnóstico de paraganglioma maligno.

DISCUSSÃO

Paragangliomas podem surgir em vários sítios anatômicos, geralmente em relação com os arcos branquiais derivados do mesoderma. São compostos de células cromafins neuroectodérmicas. De acordo com Travis *et al.*³¹, os tumores neuroendócrinos são divididos em quatro categorias: carcinóides típicos e atípicos, carcinoma de pequenas células e carcinoma neuroendócrino de células grandes³¹.

Células neuroendócrinas semelhantes às células cromafins são encontradas de maneira dispersa em tecidos extra-adrenais, como agregados celulares e nódulos, que em conjunto com a medula adrenal, formam o sistema paragangliônico. Esses paragânglios extra-

adrenais mantêm íntima relação com o sistema nervoso autônomo, e podem ser divididos em três grupos, de acordo com sua localização anatômica: branquiométricos, intravagais e aórtico-simpáticos.

Os branquiométricos e os intravagais estão associados com o sistema nervoso parassimpático, e estão localizados próximos às grandes artérias e nervos cranianos da região da cabeça e pescoço, incluindo os corpos carotídeos. Os intravagais, como o próprio nome sugere, distribuem-se ao longo do trajeto do nervo vago.

Os aórtico-simpáticos estão associados com a cadeia ganglionar simpática e se distribuem ao longo do trajeto da aorta abdominal. Os órgãos de Zuckerkandl situados próximo à bifurcação aórtica pertencem a este grupo.

Alguns dos paragânglios branquiométricos, em especial os do corpo carotídeo, funcionam como quimiorreceptores capazes de responder às variações das concentrações de oxigênio e dióxido de carbono do sangue, daí sua outra denominação: quimiodectomas.

As diversas outras localizações já foram citadas neste escrito. Em algumas regiões a justificativa de seu aparecimento é devida, provavelmente, à migração do tecido paragangliônico a locais isentos deste tecido, como o crânio, surgindo em regiões para-selar, cavernosa, ângulo cerebelo pontino, pineal, dentre outros; quando de origem na cauda equina entra no diagnóstico diferencial de lombociatalgias⁷.

Quando de localização intra-adrenal, este tumor recebe a denominação de feocromocitoma, segundo Glenner e Grimley³⁸. Têm início como uma hiperplasia, com formação de micronódulos, evoluindo com macronódulos; quando estes atingem diâmetro superior à 1cm denomina-se feocromocitoma.

PARAGANGLIOMA DE CORPO CAROTÍDEO

A primeira descrição de tumor de corpo carotídeo se deu em 1891 por Marchand³¹. São geralmente caracterizados como uma massa de longa duração na região lateral do pescoço, de crescimento lento, assintomática na maioria das vezes, com sintomas aparecendo anos após o aparecimento da lesão²⁰. Até o ano de 1973 foram descritos na literatura 500 casos, tendo 16 desses casos (3.2%) evoluídos com metástases à distância, e também 16 dos casos (3.2%) apresentando metástases locais⁶.

Mas nesses casos, o que significa malignidade? Como será descrito adiante, este potencial não se caracteriza por peculiaridades histológicas, e sim pelo aparecimento de lesões locais ou à distância, tempos depois da descoberta do sítio primário.

A disseminação do tumor se dá pelos linfáticos e pelo sangue. O potencial maligno do tumor do corpo carotídeo foi descrito numa série de relatos científicos, variando de taxas extremamente baixas^{32,33}, até índices que chegavam a 50%³⁴; a média relatada na literatura gira em torno de 10%; A idade média de aparecimento é aos 44 anos²⁸.

A manifestação maligna mais comum é a recorrência local, mesmo após a retirada “completa” do tumor⁶. O tempo médio de recidiva após a primeira ressecção é de aproximadamente 6 anos³⁵. Os sítios metastáticos mais comuns são gânglios cervicais e mediastinais, ossos, pulmão, fígado e coração; o grau de malignidade não é influenciado por idade, sexo ou raça.

Os paragangliomas retroperitoniais geralmente possuem maior agressividade, sendo relatadas taxas de metástases de até 50%³⁶, seguidos pelos adrenais, em torno de 10%³.

O acometimento metastático vertebral isolado é extremamente raro. Sítios em corpo vertebral e extradurais são mais relacionados ao acometimento primário de tumores da região

cervical⁴. Scott *et al.*² relataram sua experiência com paragangliomas malignos, descrevendo cinco pacientes em que metástases ósseas dolorosas foram a primeira indicação da natureza maligna do tumor, com acometimento de corpos vertebrais, costelas, crânio, pelve e fêmur. Em três desses pacientes, o sinal mais precoce de doença metastática foram evidências clínicas e radiográficas de colapso de corpos vertebrais e fraturas espontâneas de fêmur. Os paragangliomas malignos do corpo carotídeo têm a maior taxa de confinamento ganglionar regional (93.8%)²⁸.

O sistema paragangliônico é composto por coleções dispersas de células especializadas relacionadas funcionalmente e estruturalmente à medula adrenal. Ambos os sistemas orgânicos contêm duas populações celulares derivado de células precursoras neurais primitivas. As células tipo I ou principais são de origem neuroectodérmicas, contendo grânulos secretores, podendo secretar catecolaminas tanto no estado hiperplásico e neoplásico. Células sustentaculares, ou de tipo II “abraçam” os nichos celulares das células de tipo I, sendo relacionadas às células satélites dos gânglios autônomos; carecem de grânulos, não secretando catecolaminas. Na coloração HE e reticulina vê-se um padrão organóide, com grande número de células do tipo I, esféricas, poliédricas, circundadas pelas células do tipo II, no aspecto caracterizado como “Zellballen”.

As células tipo I contêm enolase neurônio-específica, cromogranina e leu-encefalina; as células sustentaculares contêm a proteína S-100 e GFAP (glial fibrillary acid protein)¹⁴. Assim como os demais tumores de origem neuro-endócrina, não se pode dar o diagnóstico histológico de malignidade com relação a atipias nucleares, número de mitoses, relação núcleo-citoplasmática, etc; alguns estudos, porém demonstram algumas peculiaridades dos paragangliomas sabidamente

malgnos, como o padrão organóide menos aparente¹⁴, necroses centrais no Zellballen, invasão do espaço vascular¹; porém esses achados são, em geral, inconsistentes. A análise ultra-estrutural através da microscopia eletrônica caracteriza o paraganglioma como nichos celulares aderentes interconectados por desmosomas; núcleo pequeno com nucléolo discreto, mitocôndrias alongadas e de reduzidas dimensões⁹. O diagnóstico de paraganglioma maligno só é dado na presença de disseminação local ou à distância da doença. Dois trabalhos trouxeram uma nova luz em relação ao prognóstico do tumor primário com achados histopatológicos. Linnoila *et al.*³ demonstrou uma menor expressão estatisticamente significativa de neuropeptídeos pelo paraganglioma maligno, através de técnicas de imuno-histoquímica, empregando como reagentes a leu-encefalina, met-encefalina, somatostatina, polipeptídeo pancreático e o peptídeo intestinal vasoativo (VIP). Possíveis explicações seriam uma síntese ou processamento intracelular diminuídos desses peptídeos, ou aumentos na secreção ou o armazenamento intracelular defeituoso. Conclui que, independente do mecanismo, a escassez de expressão dos peptídeos estaria relacionado a um mau prognóstico. Kliewer *et al.*¹⁴ demonstraram que os paragangliomas benignos apresentavam uma maior intensidade de coloração pelos reagentes imuno-histoquímicos, como a Enolase e cromogranina. Os paragangliomas malignos demonstraram fraca coloração para as células tipo II pelo S-100 e não se coraram pelo GFAP. Esta característica não foi visualizada neste relato de caso.

As manifestações clínicas do paraganglioma, de uma maneira geral, dependem da localização anatômica do tumor de origem. A funcionalidade do tumor se expressa pela secreção de substâncias contidas em seus grânulos, principalmente catecolaminas. O

principal tipo implicado como secretor é o feocromocitoma, seguido pelo paraganglioma de baixo grau; raramente o paraganglioma maligno tem característica funcional. O quadro clínico é variado, tendo com tríade clássica a sudorese, palpitações e cefaléia. As síndromes clínicas se manifestam por: Hipertensão: É o sintoma mais comum, atingindo cerca de 90% dos pacientes; pode apresentar-se de forma contínua, sem crises, lembrando à hipertensão essencial; outras vezes pode estar presente labilidade característica. Oscilação esta, presente em até 40% dos casos.

Alguns pacientes podem apresentar quadros graves, com retinopatia, proteinúria e hiperaldosteronismo secundário. Além da participação das catecolaminas, o sistema nervoso simpático também pode contribuir: secreção de neuropeptídeos vasoconstrictores como a endotelina, neuropeptídeo Y; eventos esses ainda merecendo futuras investigações. Refratariedade ao tratamento anti-hipertensivo convencional pode ser uma pista para o diagnóstico.

Paroxismos: é diretamente relacionado à secreção de catecolaminas pelo tumor; as manifestações são variáveis. Cefaléias acometem até 80% dos pacientes; podem ser occipitais, temporais, frontais; de grande ou média intensidade; contínua ou pulsátil. Sudorese e palpitações também são comuns. Outros sintomas incluem: ansiedade, dor torácica e abdominal, náuseas, vômitos e ocasionalmente parestesias. Durante um paroxismo, a face pode apresentar-se com palidez ou rubor; pico hipertensivo, associado à taquicardia. Um evento como este pode durar até 40 minutos, sendo raro durações maiores. Em alguns pacientes o intervalo entre paroxismos pode durar de semanas a meses; com o progredir da doença, as crises tendem a aumentar em frequência, intensidade e duração.

Hipotensão e choque: hipotensão

ortostática ocorre em vários pacientes; naqueles hipertensos não tratados uma queda postural pressórica sugere, em muito, o diagnóstico. Esses eventos são justificados por uma diminuição do volume plasmático devido à grande secreção de catecolaminas. O tumor também pode secretar um neuropeptídeo de atividade vasodilatadora, a adrenomodulina, de papel ainda desconhecido.

Manifestações cardíacas: precordialgia, angina e IAM podem ocorrer mesmo na ausência de doença coronariana identificável. Aumento da demanda miocárdica de oxigênio e espasmo coronariano são implicados no processo. Sinais eletrocardiográficos incluem alterações inespecíficas no segmento ST-T e ondas U proeminentes. Taqui ou bradicardia sinusal, taquicardia supraventricular, e batimentos ventriculares precoces estão associados às palpitações. Pode haver ainda bloqueios de ramo esquerdo ou direito.

Cardiomiopatia hipertrófica ou dilatada pode ser correlacionada à instalação de insuficiência cardíaca congestiva.

Alterações metabólicas: Existe um aumento da taxa metabólica, associada à intolerância ao calor, sudorese e febre. Perda ponderal é comum, embora obesidade não exclua o diagnóstico.

Hperglicemia e intolerância à glicose são comuns, geralmente durante um paroxismo, merecendo tratamento adequado. Hipercalemia pode estar presente, mesmo nas formas não familiares da doença, embora seja de incidência incomum.

Manifestações gastrointestinais: náuseas e vômitos são comuns, vê-se dor abdominal, diarreia ou constipação; colelitíase em 15 a 20% dos casos. A síndrome de Verner-Morrison, caracterizada por diarreia secretória,

hipocalemia e acloridria, em pacientes com feocromocitoma, é secundária à liberação ectópica de peptídeo intestinal vasoativo (VIP).

Manifestações hematológicas: a elevação do hematócrito observada nos pacientes, associada a uma quantidade total de hemácias inalterada, é justificada por uma diminuição do volume plasmático. Existe um aumento dos níveis plasmáticos de eritropoetina; seja pela própria secreção tumoral, como pelo estímulo à sua secreção pelos rins, devido à presença das catecolaminas circulantes.

Interações com drogas e outras substâncias: todo composto que altere o metabolismo de catecolaminas pode estar associado ao desenvolvimento de crises, estas que muitas vezes podem causar grande risco ao pacientes. Entre os principais exemplos tem-se: opióides, histamina, glucagon, saralasin, metildopa, antidepressivos tricíclicos, inibidores da monoaminooxidase (MAO), metoclopramida, pancurônio, contrastes iodados, etc.

Observe a tabela a seguir, com o resumo das principais características clínicas dos paragangliomas (feocromocitomas) secretores de catecolaminas.

Tabela 1: ACHADOS SUGESTIVOS DE FEOCROMOCITOMA

Paroxismos

Hiper-reatividade simpática
Taquicardia
Sudorese excessiva

Febre

Perda ponderal
Hipotensão ortostática
Ansiedade
Cefaléias
Dor torácica ou abdominal; massa abdominal
Cardiomiopatia

Doença neurocutânea associada

- *Manchas “café com leite”*
- *Neurofibromas*
- *Angiomas de retina*
- *Anormalidades vertebrais*

Resposta pressórica paroxística ao trauma, cirurgia ou anestesia

História familiar de doenças neuroendócrinas

Doenças associadas

- *NEM 1*
- *NEM 2*

O diagnóstico dos paragangliomas é demonstrado principalmente através de métodos de imagem, em se tratando das variantes não funcionantes. Naqueles tumores secretórios de catecolaminas, o diagnóstico sempre deverá ser cogitado na presença de manifestações clínicas típicas, e confirmado através de testes bioquímicos. A contribuição da radiografia tradicional é limitada à identificação grosseira da lesão óssea. O ultra-som poderá mostrar a presença do tumor na região abdominal, com o aumento de ecogenicidade na loja supra-renal, sugerindo a presença de um feocromocitoma; visualização de tumores para-aórticos; poder-se-á demonstrar crescimento tumoral na região pélvica, geralmente paragangliomas vesicais. A mielografia tem seu papel na identificação dos tumores da cauda eqüina e os intradurais, de maneira geral. A tomografia computadorizada (TC), trouxe grandes avanços para o diagnóstico; tem relevância principalmente na localização do tumor. É o método de escolha na presença de acometimento ósseo, seja este primário ou metastático. A angiografia possui um importante papel no diagnóstico e no planejamento terapêutico de todos os tipos de paragangliomas. Este método promove valiosas informações acerca do suprimento sanguíneo do tumor, como ajuda no planejamento de embolização pré-operatória²³. A ressonância magnética (RM) é o

método “padrão ouro” de diagnóstico. Possui grande acurácia na localização do tumor, sua morfologia e relação com tecidos adjacentes. A cintilografia traz importante auxílio na conduta diagnóstica e terapêutica. O exame com iodo radioativo associado à meta-iodobenzilguanidina (I^{131} - MIBG) foi recentemente aplicado para o diagnóstico e tratamento (ver adiante) dos tumores derivados da crista neural primitiva, como o neuroblastoma e o paraganglioma¹⁶. A MIBG é em análogo da guanetidina, mantendo similaridades estruturais com a noradrenalina. É ativamente captada e armazenada em neurônios simpáticos e em células relacionadas. Mesmo os paragangliomas não secretores exibem certo grau de captação deste radiofármaco, embora numa intensidade menor do que os secretores de catecolaminas. A sensibilidade diagnóstica do I^{131} - MIBG é de 87-91%, com uma especificidade de 90-94%¹⁶.

O diagnóstico do tumor com variante secretória é realizado através da demonstração da secreção urinária de catecolaminas ou de seus metabólitos. A grande questão é suspeitar da doença, quando na vigência de um quadro compatível. Deverá ser solicitada coleta de urina no período de 24 horas; com o paciente apresentando hipertensão ou paroxismos, o diagnóstico não deverá ser difícil. Ensaios utilizados para o diagnóstico consistem na mensuração de metanefrinas, ácido vanililmandélico e catecolaminas livres (não conjugadas). Os primeiros e os últimos apresentam maior sensibilidade. Dosagens dos níveis de adrenalina, noradrenalina, metanefrina e norepinefrina possuem sensibilidade e especificidade de aproximadamente 100%. O número de coletas urinárias e a quantidade de ensaios solicitados dependem do grau de suspeita diagnóstica; o achado de níveis elevados dessas substâncias devem ser comprovados por, ao menos, uma nova dosagem. A coleta de urina de 24 horas aumenta em muito a sensibilidade

do exame, quando comparado ao exame em amostra isolada de urina. A coleta ideal deverá ser realizada durante uma crise, estando o paciente em repouso, sem uso de medicações ou exposição a contrastes radiológicos. A maior causa de achados falso-positivos consiste na administração de catecolaminas exógenas, como a alfa metildopa, levodopa, labetalol, que podem alterar os níveis urinários por até uma semana. Outros fatores que podem interferir com o diagnóstico seriam hipoglicemia, exercícios físicos extenuantes, hipertensão intracraniana, que geram uma hiper-reatividade simpática; assim como a interrupção do tratamento com clonidina. A determinação dos níveis plasmáticos de catecolaminas apresenta limitações importantes ao diagnóstico; a própria ansiedade do paciente irá interferir no resultado, achando-se níveis séricos elevados, confundindo o diagnóstico. Portanto nunca poderá ser utilizado como teste de triagem. Em algumas circunstâncias este teste poderá ser útil, como num dado paciente com grande probabilidade clínica, porém com níveis urinários "border-line". Nesses casos, achado de níveis plasmáticos basais de catecolaminas acima de 12 ng/ml corrobora para o diagnóstico, enquanto valores abaixo de 0,5 ng/ml praticamente o descarta. Outros testes menos utilizados seriam a dosagem de outras substâncias secretadas pelo tumor, como a cromogranina A, neuropeptídeo Y; porém seus valores podem ser alterados em determinadas situações, como disfunção renal, no caso da cromogranina A, e níveis elevados de neuropeptídeo Y geralmente associados localização intra-adrenal. Testes provocativos farmacológicos para a secreção de catecolaminas caíram em desuso, devido a sua baixa especificidade, além do risco de provocar uma grave reação paroxística.

O sucesso no tratamento dos paragangliomas benignos e malignos deve ser baseado no reconhecimento precoce pelo

oncologista, ressecção imediata e completa do tumor com o uso apropriado do bloqueio de catecolaminas e de uma excelente anestesia². A estratégia de tratamento deve ser traçada com o estudo adequado do tumor, sua localização, relação com estruturas vizinhas, sua vascularização; a ressecção cirúrgica, tanto da lesão primária, quanto da secundária é o tratamento de escolha. Como o tumor é caracterizado como uma massa de crescimento lento, a excisão de lesões secundárias isoladas tem valor, como demonstrado por metástases pulmonares de tumores da cabeça, tronco e extremidades³⁷. Exceto pela inibição da secreção de catecolaminas e o bloqueio de efeitos hormonais, o tratamento de paragangliomas não ressecáveis antes de 1984 não era muito efetivo. A partir desse ano, duas modalidades terapêuticas demonstraram redução tanto do tamanho como de funcionalidade dessas neoplasias¹². A maioria desses estudos foi direcionada para o tratamento dos feocromocitomas. O uso de quantidades grandes I¹³¹-MIBG foi implicado na remissão parcial de indivíduos com feocromocitomas malignos. A partir deste momento, vários trabalhos sobre o tema foram desenvolvidos^{4,10,11,12,13}.

O perfil de captação do I¹³¹-MIBG pelo tumor não tem papel fundamental na resposta terapêutica; os tumores que apresentam maior captação do radiofármaco são aqueles com potencial secretor de catecolaminas. Entretanto, mesmo aqueles que não secretam, ou secretam quantidades subclínicas de catecolaminas apresentam bom grau de resposta ao método, demonstrando remissões das lesões. Embora sejam descritos bons resultados, incluindo regressão de metástases ósseas, o papel do I¹³¹-MIBG é diagnóstico e paliativo, ao invés de curativo⁴. A radioterapia convencional também tem seu papel no tratamento do tumor. Foi demonstrado controle local com radioterapia isolada em 73% de paragangliomas de cabeça-

pescoço de uma série por 25 anos, quando comparado com controle local de 54% por 15 anos com cirurgia apenas¹¹. As doses recomendadas são de 4.500-5.000cGy, durante 4-5 semanas, sendo bem tolerada pelos tecidos adjacentes, indicado pelo controle local do tumor ao longo prazo. O uso de radioterapia adjuvante aumentou a taxa de confinamento local do tumor em relação ao tempo de doença, de 27% (1985-1990) para 46% (1991-1996)²⁸. Alguns esquemas utilizando drogas quimioterápicas (QT) são descritos para o tratamento dos feocromocitomas malignos. Os mais empregados incluem o uso de ciclos com ciclofosfamida, vincristina e dacarbazina.

O uso combinado de quimioterapia e I¹³¹-MIBG foi proposto para o tratamento dos feocromocitomas malignos, já que eles agiriam de modo diferente, e em seqüência, o efeito final seria superior ao uso isolado desses métodos¹². O uso prévio de QT está descrito, inclusive, por aumentar a sensibilidade e a captação do I¹³¹-MIBG pelo tumor¹⁰. A toxicidade do I¹³¹-MIBG é melhor tolerada do que a poli-QT, embora toxicidade à medula óssea seja encontrada em alguns casos, com o uso prolongado e em altas doses. Nos pacientes portadores de feocromocitoma, a remissão objetiva implica na regressão de mais de 50% da massa tumoral, acompanhada do decréscimo da secreção de catecolaminas e da sintomatologia relacionada. O tratamento de escolha para os paragangliomas metastáticos com implantes em coluna vertebral é a cirurgia descompressiva e radioterapia; embora relatos de remissões de focos metastáticos, embora temporários, tenham sido descritos com o uso de poli-QT com ciclofosfamida, vincristina e dacarbazina.

Segundo o *National cancer data base report on malignant paragangliomas of the head and neck*²⁸, a sobrevida em 5 anos para esses tumores era de 59.5%, sendo 76.8% para os tumores confinados localmente e 11.8% para

tumores com metástases à distância. Dentre os pacientes acompanhados até o óbito, aqueles tratados com irradiação tiveram um tempo médio de vida de 45 meses, quando comparados com os pacientes tratados somente com ressecção cirúrgica, com sobrevida de 12 meses.

CONCLUSÃO

Este estudo relata o caso de uma paciente portadora de um tumor raro, o paraganglioma de corpo carotídeo, que apresentou uma evolução raríssima, com metástases isoladas para coluna vertebral, após 6 anos de doença diagnosticada e instituição de tratamento adequado (ressecção total do tumor primário).

Deverá ilustrar, portanto futuras considerações no diagnóstico e conduta terapêutica do tumor. Após o diagnóstico ter sido instituído, uma adequada análise histopatológica deverá ser realizada. Conforme demonstrado em alguns estudos, os paragangliomas de caráter benigno possuem a característica de se corarem mais intensamente e por um número maior de reagentes de imunohistoquímica, embora não isso não tenha sido observado neste caso.

O acompanhamento ao longo prazo deverá ser feito em todos os pacientes, visto que o aparecimento de metástases pode-se dar em longo período após o diagnóstico primário.

O uso da cintilografia marcada com I¹³¹-MIBG é um poderoso instrumento, tanto para o diagnóstico precoce dos implantes metastáticos, como terapêutico, induzindo a remissão de grande parte das lesões, embora em caráter paliativo.

O uso da poli-QT com ciclofosfamida, vincristina e dacarbazina, embora tenha tido boa resposta com os feocromocitomas malignos, ainda carecem de estudos específicos sobre o uso generalizado a todos os paragangliomas malignos.

A proposta terapêutica para a paciente neste estudo foi de intervenção cirúrgica, devido ao grau de comprometimento vertebral, sobretudo de L5, sendo necessária realização de instrumentação cirúrgica da coluna cervical. A paciente obteve boa evolução no pós-operatório, sendo indicado tratamento adjuvante com radioterapia convencional, ao qual está sendo submetida.

Infelizmente, o prognóstico desses casos é reservado, com a evolução clínica se caracterizando pelo sucessivo aparecimento de novos implantes, de maneira disseminada, tendo resposta progressivamente reduzida à terapêutica adjuvante, culminando com o óbito no período de alguns meses a poucos anos.

REFERÊNCIAS

1. Lack EE, Cubilla AL, Woodruff J Jr. Paragangliomas of the head and neck region. *Hum. Pathol.* 1972;10(2):191-218.
2. Jr. H William Scott *et al.* Clinical experience with malignant pheochromocytomas. *Surgery Gynecology & Obstetrics.* 1982;154(6):818.
3. Linnoila R Ilona *et al.* Decreased expression of neuropeptides in malignant paragangliomas: an immunohistochemical study. *Hum. Patol.* 1988;19(1):41-59.
4. Hamilton MA, *et al.* Metastatic paraganglioma causing spinal cord compression. *Br. J. Radiol.* 2000;73:901-4.
5. Gustilo, RB, *et al.* Chemodectoma (carotid-body tumor) metastasizing to bone. *The Journal of Bone and Joint Surgery.* 1965;47-A(1):155-60.
6. Say CC, *et al.* Chemodectoma with distant metastasis: case report and review of the literature. *The American Surgeon.* 1973;39:333-41.
7. Roche PH, *et al.* Cauda equina paraganglioma with subsequent intracranial and intraspinal metastases. *Acta Neurochirurgica.* 1996;138:475-9.
8. Flitsch J, *et al.* Cranial neuroendocrine carcinoma primarily diagnosed as malignant paraganglioma with rapid progress to a fatal outcome. *Acta Neurochirurgica.* 2001;143:523-4.
9. Lerman RI, Kapan ES, Daman L. Ganglioneuroma-paraganglioma of the intradural filum terminale. *J. Neurosurgery.* 1972; 36:652-8.
10. Hartley A, Spooner D, Brunt AM. Management of malignant pheochromocytoma: a retrospective review of the use of MIBG and chemotherapy in the West Midlands. *Clin. Oncol.* 2001;13:361-6.
11. Yu Lio, *et al.* Radiation therapy of metastatic pheochromocytoma: case report of the literature. *Am. J. Clin. Oncol.* 1996; 19(4):389-93.
12. Sisson JC, *et al.* Treatment of malignant pheochromocytomas with 131-Metaiodobenzilguanidine and chemotherapy. *Am. J. Clin. Oncol.* 1999; 22(4):364-70.
13. Senan, Suresh, Reed, Nicholas, Connel, John. Palliation of malignant pheochromocytoma with combination chemotherapy. *Eur. J. Cancer.* 1972;28-A(4/5):1007.
14. Kliewer KE, *et al.* Paragangliomas:

- Assessment of prognosis by histologic, immunohistochemical, and ultrastructural techniques. *Hum. Pathol.* 1989;20(1):29-39.
15. Beierwaltes WH. Update on basic research and clinical experience with metaiodobenzilguanidine. *Med. Ped. Oncol.* 1987; 15:163-9.
 16. Konings JE, et al. Diagnosis and treatment of malignant pheochromocitoma with ¹³¹I-Meta-iodobenzilguanidine: a case report. *Radiotherapy and Oncology.* 1990;17:103-8.
 17. Bukowsky RM, Vidt DG. Chemotherapy trials in malignant pheochromocitoma: report of two patients and review of the literature. *J. Sur. Oncol.* 1984;27:89-92.
 18. Siddiqui, MZ, et al. High-voltage irradiation and combination chemetharapy for malignant pheochromocitoma. *Cancer.* 1988;62:686-90.
 19. Wu LI-The, et al. Hipertensives crises induced by treatment pheochromocitomas with a combination of cyclophosphamide, vincristina, and dacarbazina. *Med. Ped. Oncol.* 1994;22:389-92.
 20. Blades DA, et al. Cervical paraganglioma with subsequent intracranial and antraspinal metastases. *J. Neurosurgery.* 1991;75:320-3.
 21. Reese, Herbert EC, et al. Malignant carotid body tumors: report of a case. *Annals of Surgery.* 1963;157(2):232-43.
 22. Romansky R. Chemodectoma (non-chromaffinic paraganglioma) of the carotid body with distant metastses. *The American Journal of Pathology.* 1954;30(1):1-11.
 23. Borba, LAB, et al. Vagal Paragangliomas. *Contemporary Neurosurgery.* 2000; 22(20):1-6.
 24. Taue R, et al. A case of pelvic malignant paraganglioma. *Int. J. Urol.* 2001; 8(12):715-8.
 25. Glodny B, *et al.* Clinical differences between benign and malignant pheochromocitomas. *Endocr.* 2001; 48(2):151-9.
 26. Settakorn J, et al. Primary intraosseous glomus tumor: a case report. *J. Med. Assoc. Thai.* 2001; 84(11):1641-43.
 27. Kawai A, *et al.* Case report: carotid body paraganglioma metastatic to bone: report of two cases. *Skeletal Radiology.* 1998;27(2):103-7.
 28. Lee JH, *et al.* National cancer data base report on malignant Paragangliomas of the head and neck. *Cancer.* 2002; 94(3):730-7.
 29. Marchand F. Beitrage sur Kennittss der normalen und pathologischen anatomie der glandula carotica und der nebennieren. *Virchows Arch. (pathol. Anat.).* 1981:535.
 30. Mulligan RM. Syllabus of human neoplasms. Philadelphia: Lea and Febiger; 1951.
 31. Travies WD, *et al.* Neuroendorine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma. An ultrastructural, immunohisto-chemical, and flow cytometric study of 35 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 1991; 15:529-53.
 32. Pettet JR, Lewis BW, Judd ES. Carotid body tumors (chemodectomas). *Ann. Surg.* 1953; 137:465.

33. Warren KE. Some observations on carotid body tumors. *Surg. Cl. N. America.* 1959;39:621.
34. Harrington SW, *et al.* Tumors of the carotid body. *Ann.Surg.* 1941;114:820.
35. Scott HW, *et al.* Surgical management of pheochromocytomas. *Ann. Surg.* 1981;47:8-13.
36. Sclafani LM, *et al.* Extra-adrenal retroperitoneal Paragangliomas: natural history and response to treatment. *Surgery,* 1990;108:1124-30.
37. Moersch RN, *et al.* Surgical resection of metastatic lesions secondary to tumors of the head, trunk and extremities. *J. Bone and Joint surgery.* 1963;45-A:1030-42.
38. Abeloff. *Clinical Oncology.* 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 1375-1376.
39. Wilson: *Williams Text Book of Endocrinology,* 9th ed., St. Louis, W.B. Saunders Company, 1998. p.705-716. *Cotran: Robbins. Pathologic Bases of Diseases,* 6th ed., St. Louis, W. B. Saunders Company, 1999. p.768-769, 1163-1164.

HISTOPLASMOSE COM MANIFESTAÇÕES ARTICULARES - RELATO DE CASO

HISTOPLASMOSIS WITH ARTICULAR MANIFESTATIONS - CASE REPORT

João Luiz Pereira Vaz¹, Thelma Flosi Gola², Felipe Renaux W. Caratta Macedo³,
Mario Barreto Corrêa Lima⁴

RESUMO

Introdução: A Histoplasmose é uma infecção causada pelo fungo *Histoplasma capsulatum*, sendo a causa mais comum de infecções do trato respiratório por fungos. **Objetivos:** Relatar um caso de Histoplasmose com manifestações articulares e realizar uma revisão na literatura sobre o assunto. **Relato do caso:** H.R.A.P, 37 anos, masculino, branco, casado, policial, residente no Rio de Janeiro. Iniciou quadro de poliartralgia simétrica e cumulativa em grandes e pequenas articulações associado à febre alta (39,5° C), mialgia intensa, astenia e perda ponderal de três quilos em um mês. Os sintomas surgiram após o carnaval, quando o paciente e 4 amigos estiveram reformando uma casa abandonada em Itacuruçá (RJ). O paciente fez uso de antiinflamatórios sem melhora do quadro. Nenhum dos amigos apresentava qualquer sintoma. Devido à história epidemiológica foi solicitada sorologia para histoplasmose. Confirmado o diagnóstico foi iniciado itraconazol 100mg VO 12/12H. Somente após 6 meses do início dos sintomas articulares e durante o tratamento, o paciente apresentou sintomas pulmonares sendo realizada tomografia de tórax de alta resolução que mostrou acometimento característico da doença. Durante seu tratamento, os amigos apresentaram quadro pulmonar da doença, sem manifestações articulares, sendo encaminhados a um serviço especializado para tratamento. **Discussão:** A artralgia pode preceder o acometimento pulmonar na Histoplasmose, porém o acometimento articular ocasionado por infecção fúngica é raro em pacientes imunocompetentes. **Conclusão:** Diante de história epidemiológica para Histoplasmose é importante pensar nesse diagnóstico mesmo sem as manifestações clássicas da doença.

Palavras-chave: histoplasmose, artralgia, micose profunda.

ABSTRACT

Introduction: Histoplasmosis is an infection caused by *Histoplasma capsulatum*, which is the most common cause of fungal respiratory tract infection. **Objectives:** Report a case of histoplasmosis with articular manifestations and make a literature revision about the subject. **Case report:** H.R.A.P., 37 years old, male, white, married, policeman, residing in Rio de Janeiro. Started with symmetric and cumulative polyarthralgia in large and small articulations plus fever (39, 5° C), intense myalgia, asthenia and ponderal loss of three Kilos in a month. Symptoms started after carnival, when he and four friends went to Itacuruçá (RJ). Patient treated himself with anti-inflammatory drugs without response. Because of the epidemiological history, sorology for histoplasmosis was ordered. After the diagnosis being confirmed patient was treated with itraconazole 200 mg/day BID. Only 6 months after the articular symptoms (and during the treatment), patient had pulmonary symptoms. A chest HRCT was

ordered and showed characteristic pulmonary involvement. During treatment, his friends presented pulmonary symptoms and were referred to a specialized centre for treatment. Discussion: Arthralgia can precede the pulmonary symptoms of histoplasmosis, but in immunocompetent individuals fungal articular involvement is very rare. Conclusion: When epidemiologic history for histoplasmosis is present it is important to consider it as a diagnosis even if classical manifestations of the disease are not present.

Key words: histoplasmosis, arthralgia, deep mycosis.

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

²Graduanda do 12º período da UNIRIO.

³Residente de Clínica Médica do HUGG/UNIRIO.

⁴Professor Emérito da UNIRIO e membro da ANM.

1. INTRODUÇÃO

A histoplasmose é uma infecção causada pelo fungo *Histoplasma capsulatum*, sendo a causa mais comum de infecções do trato respiratório por fungos¹. É difícil estimar a exata prevalência da histoplasmose em nosso meio, já que não é uma doença de notificação compulsória. Inquéritos epidemiológicos demonstraram que o índice de positividade de provas cutâneas de histoplasmina no Brasil foi de 6 a 46%, sendo a Amazônia a área de maior prevalência. Os EUA possuem a maior área endêmica do mundo, nos vales dos rios Ohio e Mississipi². Apesar do nome, o fungo não é encapsulado, podendo ser encontrado no ar atmosférico e no solo. O solo contaminado que favorece o crescimento do fungo é ácido, tem umidade relativa elevada e possui temperatura entre 20 e 30°C³. É comum a presença do microorganismo em cavernas, galinheiros, forros de casa, minas abandonadas e oco de árvore. A sua disseminação pode ocorrer através do vento, aves e morcegos. O fungo ainda pode ser isolado em inúmeros animais como cães, gado bovino ou equino e roedores.

A infecção ocorre em casos isolados ou em surtos. Os surtos epidêmicos ocorrem em áreas de maior endemicidade. Usualmente, são microepidemias que surgem quando um pequeno grupo é exposto simultaneamente. Comumente são originados em ambientes fechados, onde a movimentação de pessoas favorece a dispersão aérea das partículas infectantes do fungo. Os locais e as circunstâncias que ocasionam as epidemias são muito variados, como limpeza de galinheiros ou casas abandonadas, demolições de construções velhas, cortes de árvores caídas ou manipulação de ocos de árvores.

2. FORMAS CLÍNICAS

A Histoplasmose geralmente é assintomática. Quando há sintomatologia, pode-se classificá-la de acordo com as seguintes formas

clínicas: Histoplasmose Pulmonar Aguda ou Crônica e Histoplasmose Disseminada.

2.1. Histoplasmose Pulmonar

A forma pulmonar é manifestação mais comum da infecção pelo *Histoplasma capsulatum*. Os primeiros sintomas comumente surgem 5 a 18 dias após a exposição do hospedeiro aos esporos do fungo.

A extensão da doença depende do número de esporos inalados e da função do sistema imune celular do hospedeiro. O *H. capsulatum* pode ser internalizado por fagócitos profissionais depois de opsonização com anticorpo ou complemento ou se ligar diretamente a integrinas na superfície de células mononucleares do hospedeiro. Após um tempo estimado em 10 a 18 dias entra em cena o mecanismo da imunidade celular, responsável pela hipersensibilidade que acarreta intensa reação inflamatória. Esse processo resulta em necrose que sofre encapsulamento fibroso e, posteriormente, pode impregnar-se sais de cálcio.

A histoplasmose pulmonar pode se manifestar de diversas maneiras, mas geralmente é assintomática. Quando presentes, os sintomas consistem em febre, calafrio, fadiga, tosse não produtiva, desconforto torácico anterior e mialgia. Infiltrado nodular lobar ou multilobar é notado na radiografia de tórax, bem como alargamento hilar e linfonodos mediastinais. A adenopatia hilar pode provocar compressão temporária do brônquio do lado médio direito em crianças e adultos jovens. Pericardite subaguda pode desenvolver-se provavelmente por extensão a partir dos linfonodos contíguos.

A forma pulmonar crônica se desenvolve, geralmente, em pacientes com doença obstrutiva crônica. História de tabagismo é observada em quase todos os pacientes. As manifestações clínicas consistem em febre, fadiga, anorexia, perda de peso, tosse produtiva purulenta e hemoptise. Na radiografia acha-se infiltrado com

cavidades e extensiva fibrose. Um terço das formas crônicas estabiliza ou melhora de maneira espontânea e o restante regride de forma insidiosa³.

O diagnóstico diferencial da histoplasmose pulmonar inclui tuberculose, sarcoidose e outras doenças fúngicas como blastomicose, esporotricose e coccidiomicose.

2.2. Histoplasmose Disseminada

A histoplasmose disseminada pode ser fulminante. O microorganismo pode se disseminar por vias linfática e hematogênica e nidar outros órgãos. Acredita-se que as formas disseminadas dos adultos possam originar-se de re-infecção endógena. Os órgãos mais freqüentemente acometidos são o baço, o fígado e a medula óssea, todos eles ricos em células do sistema retículo-endotelial. As manifestações podem ser focais, com uma ou mais úlceras na boca, língua nariz ou laringe. Também pode ocorrer hepatite granulomatosa, doença de Addison, úlceras gastrintestinais, endocardite e meningite crônica. Esse tipo de manifestação ocorre em pacientes com a imunidade comprometida, sendo mais comum em usuários de imunossupressores⁴.

O acometimento articular pode ser uma manifestação extra-pulmonar da histoplasmose, acometendo aproximadamente 5% dos pacientes⁵. A artralgia é a principal manifestação e a artrite é rara. Também podem ocorrer tenossinovite, poliartrite migratória, limitação dos movimentos da articulação envolvida, eritema nodoso e/ou multiforme⁶.

Dentre os acometimentos articulares por fungos, a histoplasmose é a 10^o etiologia, em ordem de freqüência. Figueiredo e cols., em 2002, realizaram um estudo mostrando que o agente etiológico mais freqüente é a *Candida* sp (44,1%), seguido de *Sporothrix* sp (19,7%). Existem fatores de associação com o acometimento articular por fungos, sendo a

artroplastia a causa mais freqüente. Neoplasias, prematuridade, uso de drogas, alcoolismo, transplantados e diabetes também são fatores associados a esse tipo de manifestação. O mesmo estudo mostrou que os homens são os mais acometidos (75,8% dos casos), tendo, em média, 42 anos de idade. Em geral, há o predomínio de uma única articulação, sendo o joelho a articulação mais acometida, seguida do quadril, punhos e tornozelos⁷.

A cultura do líquido sinovial é o padrão-ouro do diagnóstico e pode apresentar positividade de 92%, porém este fungo demora aproximadamente seis semanas para crescer *in vitro*. As hemoculturas são mais bem realizadas pela técnica de lise por centrifugação, com as placas mantidas a 30°C por no mínimo duas semanas³. O diagnóstico também pode ser dado pela histopatologia da membrana sinovial que demonstra a presença de microconídeos e atividade urease positiva. Evidencia, também, tecido fibroadiposo com infiltrado inflamatório crônico e a presença de granulomas não-caseosos⁶. A diferenciação histológica entre esta doença e outras infecções fúngicas se dá pela morfologia da levedura em coloração pela prata (prata-metenamina). O aspecto do fluido articular pode apresentar-se purulento, turvo, serossanguinolento ou amarelo transparente.

A análise de exames de prova inflamatória como VHS e PCR também auxiliam no diagnóstico. O leucograma pode apresentar leucocitose e o exame radiográfico pode apresentar osteólise. Testes de DNA altamente específicos ajudam na identificação do organismo assim que o crescimento é identificado. O diagnóstico também pode ser dado por sorologia, biópsia, ensaio imunoenzimático e com teste de reação intradérmica com a histoplasmina⁶.

3. TRATAMENTO

A infecção pelo *Histoplasma capsulatum* pode ser auto-limitada. Geralmente, infecções

agudas não necessitam serem tratadas. Entretanto, nas formas crônicas e disseminadas deve ser instituído o tratamento medicamentoso. As principais drogas utilizadas são Anfotericina B (convencional ou formulação lipídica) e Itraconazol.

A Anfotericina B deve ser indicada apenas em pacientes que necessitem de hospitalização por comprometimento grave do estado clínico ou na terapêutica de gestantes, já que o uso de azólicos é contra-indicado durante a gestação. A Anfotericina B deve ser administrada por via endovenosa e sua dose usual é 0,5 a 0,6 mg/kg ao dia e a manutenção de 50 a 80 mg uma vez por semana. Já a lipossomal, deve ser administrado 1 a 6 mg/kg ao dia. O ritmo de infusão não deve ser superior a 0,5 mg/kg por hora⁸.

O Itraconazol deve ser administrado por via oral e a presença de alimentos e bebidas ácidas aumentam a sua biodisponibilidade. A dose usual é 100 a 200 mg de 12 em 12 horas⁸. Os efeitos adversos do Itraconazol são náuseas, vômitos, dor epigástrica, diarreia, aumento transitório das transaminases, parestesia, fraqueza, tontura, cefaléia, diminuição da libido, impotência, exantema, prurido e edema de membros inferiores⁹.

4. RELATO DE CASO

H.R.A.P, 37 anos, masculino, branco, casado, policial, residente no RJ. Em março de 2000, iniciou quadro de poliartralgia simétrica e cumulativa em grandes e pequenas articulações associado à febre alta (39,5 °C), mialgia intensa, astenia e perda ponderal de três quilos em um mês. Os sintomas surgiram após o carnaval, quando o paciente e 4 amigos estiveram reformando uma casa abandonada em Itacuruçá (RJ). O paciente fez uso de antiinflamatórios não-hormonais (AINH) por 2 meses sem melhora do quadro. Não apresentava HAS, DM, alergias medicamentosas, infecções graves, cirurgia ou

hemotransfusão, tabagismo, etilismo, uso de drogas ilícitas ou promiscuidade sexual. História materna de Artrite Reumatóide. Nenhum dos amigos apresentava qualquer sintoma.

Ao exame, encontrava-se estável hemodinamicamente, em bom estado geral, orientado, eupneico, afebril, hidratado e acianótico. Mucosas hipocoradas (+/4+) e anictéricas. Aparelho respiratório com expansibilidade torácica normal, FTV normal, MVUA, sem ruídos adventícios. Aparelho cardiovascular com ritmo cardíaco regular, em dois tempos, bulhas normofonéticas, sem sopros ou extra-sístoles. Abdome flácido, peristáltico, indolor à palpação superficial e profunda, ausência de massas ou visceromegalia. Membros inferiores sem edema, panturrilhas sem empastamento, pulsos pediosos simétricos e palpáveis. Aparelho locomotor sem sinais de flogose e força muscular preservada. Ausência de adenomegalias periféricas ou lesões mucocutâneas.

Foi suspenso o uso dos AINH e iniciado Paracetamol 750mg (SOS), para avaliar se haveria algum quadro articular inflamatório. Após um mês, o paciente retornou ao ambulatório apresentando persistência do quadro anterior. Os exames complementares solicitados (hemograma completo, VHS, bioquímica sanguínea, EAS, EPF, eletroforese de proteínas, sorologias para hepatites virais e HIV, FAN,FR, radiografias de tórax, mãos e punhos) estavam sem anormalidades. O uso do Paracetamol foi mantido sendo solicitados hemocultura para fungos, sorologia para histoplasmose, toxoplasmose, citomegalovírus e vírus Epstein-Barr, sendo que foram reativas as sorologias para *Histoplasma capsulatum* (IgM) e toxoplasmose (IgG). Diante da confirmação do diagnóstico de Histoplasmose o paciente iniciou o uso de Itraconazol 100mg, VO, 12/12 H.

Após 6 meses de evolução e durante o tratamento, os sintomas articulares cessaram,

porém o paciente apresentou quadro de desconforto torácico, sendo solicitado nova radiografia de tórax que mostrou discreto infiltrado em ápice direito e discreto aumento de hilos pulmonares. Posteriormente, foi solicitada tomografia computadorizada de alta resolução do tórax que evidenciou lesões nodulares com densidade de partes moles dispersas em ambos os pulmões, acometendo todos os lobos. As maiores lesões representavam áreas de preenchimento alveolar circunscritas margeadas por infiltrado intersticial, tendo localização justa-pleural e linfadenomegalias mediastinais (pré-carinal, paratraqueal direita, infra-carinal e hilar direita).

5. DISCUSSÃO

O caso relatado confirma que as manifestações pulmonares podem ser assintomáticas, tendo o doente apresentado inicialmente uma poliartralgia simétrica e aditiva. O acometimento articular ocasionado por infecção fúngica é raro em pacientes imunocompetentes, porém essa prevalência pode estar comprometida por falhas diagnósticas, já que a pesquisa do fungo no líquido sinovial não faz parte da rotina dos serviços de Reumatologia¹⁰.

A história epidemiológica para a ocorrência de histoplasmose esteve presente no caso, uma vez que o doente participou da reforma de uma casa abandonada com 4 amigos, em uma região considerada endêmica da doença (Itacuruçá - RJ). Após o diagnóstico e início do tratamento, todas as outras pessoas apresentaram sintomas respiratórios, mas sem dor articular, sendo encaminhadas para um serviço especializado para tratamento.

A cultura do líquido sinovial é um excelente exame na pesquisa dos comprometimentos articulares por etiologia infecciosa, devendo ser solicitada nos casos duvidosos. Nesse caso, não foi possível realizar a artrocentese porque o paciente não apresentou

aumento do volume articular em nenhuma ocasião.

6. CONCLUSÕES

Diante da revisão da literatura e da análise do relato do caso descrito nesse estudo podemos concluir que a história epidemiológica é importante para a suspeita do diagnóstico, as manifestações articulares podem preceder o acometimento pulmonar e, em geral, há dificuldade diagnóstica e conseqüente retardo do início do tratamento.

7. REFERÊNCIAS

1. Filali MS, Faik A, Allali F, Jahid A, Chihab W et al. Histoplasma capsulatum tenosynovitis in a patient with rheumatoid arthritis-scleroderma overlap syndrome. *Joint Bone Spine* 2006;73(4): 479-81.
2. Prado FC, Ramos J, Valle JR. Histoplasmose Clássica. In: *Atualização Terapêutica*. 23ª ed. São Paulo: Editora Artes Médicas; 2007. p. 897-900.
3. Harisson TR, Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E et al. Histoplasmose. In: *Medicina Interna*. 16ª ed. São Paulo: Editora McGraw Interamericana do Brasil; 2006. p. 1237-9.
4. Marangoni DV, Schechter M. Histoplasmose. In: *Doenças Infecciosas: Conduta Diagnóstica e Terapêutica*. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A; 1994. p. 358-70.
5. Kauffman CA. Histoplasmosis: a Clinical an laboratoty. *Clin Microb Rev*. 2007;20:115-132.
6. Cucurull E, Sarwar H, Willians CS, Espinoza LR. Localized Tenosynovitis Caused by Histoplasma capsulatum: Case Report en

review of the Literature. Art & Rheum. 2005;53:129-132.

7. Figueiredo GS, Figueiredo ECQ, Neto JT. Artrite fúngica: análise secundária de dados. Rev Bras Ortop. 2002;37(7): 259-69.

8. Barros E, Bitterncocurt, H; Caramori ML, Machado A. Antifúngicos. In: Antimicrobianos, 3ª ed. Rio Grande do Sul:

Editora Artmed; 2001. p. 208-19.

9. Sheehan DJ, Hitchcock CA, Sibley CM. Current and Emerging Azole Antifungal Agents. Clin Microb Rev. 1999;12: 40-79.

10. Kurowski R, Ostapchuk M. Overview of histoplasmosis. Am Fam Physicians. 2002;66(12): 2247-52.