

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

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

A Revista HCPA é PRODUZIDA E DISTRIBUÍDA SOB A RESPONSABILIDADE DA FUNDAÇÃO MÉDICA.

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Presidente:
Prof. SÉRGIO CARLOS EDUARDO PINTO MACHADO

Vice-Presidente Médico:
Prof. CARLOS ALBERTO SOUZA MACEDO

Vice-Presidente Administrativo:
Prof. CARLOS ALBERTO PROMPT

Coordenadora do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
Profa. THEMIS REVERBEL DA SILVEIRA

Coordenadora do Grupo de Enfermagem:
Profa. MARIA DA GRAÇA CROSSETTI

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Reitora:
Profa. WRANA MARIA PANIZZI

**FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

Diretor:
Prof. WALDOMIRO CARLOS MANFROI

**ESCOLA DE ENFERMAGEM DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

Diretora:
Profa. IDA DE FREITAS XAVIER

Editor:
Prof. Eduardo Pandolfi Passos

Editores Associados:

Prof. Luiz Rohde
Profa. Newra T. Rotta
Prof. Fernando Freitas
Prof. Sérgio Barros

Conselho Editorial:

Prof. Carlos Alberto Prompt
Prof. Cléber Dario Pinto Krueel
Prof. Elvino Barros
Profa. Ida Freitas Xavier
Prof. Jefferson Pedro Piva
Prof. João Pedro Marques Pereira
Prof. Jorge Pinto Ribeiro
Prof. José Roberto Goldim

Prof. Luiz Fernando Jobim
Prof. Luiz Lavinsky
Prof. Luiz Roberto Marczyk
Profa. Maria da Graça Crossetti
Profa. Maria Isabel Albano Edelweiss
Profa. Mirela Jobim de Azevedo
Profa. Nadine Clausell
Prof. Paulo Silva Belmonte de Abreu
Prof. Pedro Gus
Prof. Renato Procianoy
Prof. Roberto Ceratti Manfro
Prof. Roberto Giugliani
Prof. Rogério Friedman
Prof. Sady Selaimen Costa
Prof. Sérgio Carlos Eduardo Pinto Machado
Prof. Sérgio Martins-Costa
Prof. Sérgio Menna-Barreto
Prof. Sérgio Pinto Ribeiro
Profa. Sílvia Regina Rios Vieira
Profa. Themis Reverbel da Silveira
Prof. Walter José Koff

Coordenadora do GPPG
Profa. Themis Reverbel da Silveira

Secretária:
Eliane Reisdorfer

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

Impressão:
Calábria Artes Gráficas

Editoração:
Contexto Marketing Editorial

Consultoria Editorial:
Scientific Linguagem

Indexação / Índice:
Romilda A. Teofano

Capa:
Reprodução de aquarela, autoria de Alberto Scherer,
gentilmente cedida para a editoria da Revista HCPA

© HCPA

Revista HCPA - VOLUME 22 - Nº1 - Abril de 2002
International Standard Serial Numbering (ISSN) 0101-5575
Registrada no Cartório do Registro Especial de Porto Alegre sob n. 195 no livro B, n. 2
Indexada no LILACS e na Excerpta Médica

A correspondência deve ser encaminhada para: Editor da Revista HCPA - Largo Eduardo Zaccaro Faraco - Rua Ramiro Barcelos, 2350
90035-003 - Porto Alegre, RS - Tel. +55-51-3332 8324 - www.hcpa.ufrgs.br/revista

EDITORIAL

A Revista HCPA é nossa	3
Revista HCPA: This journal is ours	

ARTIGOS ORIGINAIS

Encefalite herpética: achados clínicos, laboratoriais e eletroencefalográficos iniciais em população pediátrica atendida no HCPA	5
Herpes encephalitis: clinical, laboratory and early electroencephalographic findings in a pediatric population receiving care at Hospital de Clínicas de Porto Alegre <i>Sonja V. Barros, Alexandre R. Silva, Lygia Olhweiler, Isa Stone, Newra T. Rotta</i>	

Estado nutricional e função pulmonar em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica	9
Nutritional status and pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary disease <i>Marli Maria Knorst, Denise R. Silva, Débora R. Siqueira, Sérgio S. Menna-Barreto</i>	

ARTIGOS ESPECIAIS

A patogênese das porfirias agudas	16
The pathogenesis of acute porphyria <i>Carlos André Prauchner, Tatiana Emanuelli</i>	

Obstáculos e desafios atuais da saúde pública no Brasil	25
Current obstacles and challenges to public health in Brazil <i>Rosângela M. M. Cotta, María M. M. Suárez-Varela, José S. Cotta Filho, Agustín L. González, Jose Antonio D. Ricós, Enrique Ramon Real, Salvador F. Clave</i>	

Prevenção da epilepsia na infância: é possível?	33
Prevention of epilepsy in childhood: is it possible? <i>Rudimar dos S. Riesgo, Newra T. Rotta</i>	

RELATO DE CASO

Maldição de Ondina adquirida	42
Acquired Ondine's curse	
<i>Pedro Schestatsky, Luís Nelson T. Fernandes,</i>	
<i>Ângela Cristiane da Silva</i>	

SESSÃO ANÁTOMO-CLÍNICA

Leucemia linfocítica aguda	46
Acute lymphocytic leukemia	
<i>Tor Gunnar Hugo Onsten, Marcelle Cerski, Antonio Carlos K. Putten,</i>	
<i>Tatiana G. e Silva, Tania W. Furlanetto</i>	

PESQUISA

Elementos básicos do termo de consentimento para pesquisa	50
Informed consent in research: basic issues	
<i>José Roberto Goldim, Carlos Fernando Francisconi,</i>	
<i>Márcia M. Raymundo</i>	

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO	53
------------------------------	----

GUIDELINES FOR MANUSCRIPT SUBMISSION	59
--	----

A Revista HCPA é nossa

Nos anos em que tenho servido como Editor da Revista HCPA tenho sido testemunha do grande esforço feito por um grupo considerável de pessoas para viabilizar nossa Revista. Manter uma Revista como a nossa é difícil, não apenas pelo custo financeiro; também porque existe uma ambigüidade quanto à submissão de artigos por parte dos pesquisadores de nossa instituição. Embora isso seja compreensível, tendo em conta a atual política das agências de fomento à pesquisa, que adotaram uma série de exigências quanto às revistas nas quais são publicados os artigos que descrevem resultados de pesquisas, por outro lado tal situação leva a um paradoxal círculo vicioso: porque não recebe submissões, a qualidade da Revista HCPA tende a diminuir; porque a qualidade diminui, a Revista não recebe artigos. Não é incomum ouvir colegas comentando que “o artigo é bom demais para ser publicado na Revista HCPA”.

Acredito ser hora de olharmos de frente para essa realidade para tentar definir qual é a verdadeira vocação de nossa Revista. Devemos tentar igualar as revistas internacionais? Devemos focar um público mais regional? Devemos assumir um perfil de ensino, publicando mais artigos de interesse clínico?

Seja como for, acredito que o debate sobre a Revista passa por um ponto importante: a Revista HCPA é nossa. Está nas nossas mãos torná-la uma potência – basta para tanto que nos engajemos seriamente em submeter artigos, participar das reuniões do conselho, cumprir os prazos para emissão de pareceres, etc. Ao cumprir metas simples e, talvez, ao dedicar alguns de nossos melhores artigos à Revista HCPA, poderíamos torná-la, em relativamente pouco tempo, uma Revista de qualidade aceitável também para as instituições de fomento à pesquisa, além de um espaço significativo para o debate científico.

Assim, até o final de 2002, conclamo os colegas a se engajarem neste debate e a refletirem sobre a possibilidade de termos em nosso hospital uma revista à altura de nossa produção, que veicule conhecimento e educação continuada e sirva aos anseios das agências de fomento. Esta é a hora de olhar para o futuro da Revista HCPA e desenvolver o plano estratégico que garantirá à Revista a longevidade que ela merece.

Revista HCPA: This is our journal

In the years that I have served as Editor at Revista HCPA I have witnessed the great effort made by a considerable group of people to ensure the viability of our journal. Maintaining a journal like Revista HCPA is not an easy task, and this is not only because of financial reasons; there is also much ambiguity on the part of our investigators in terms of submitting their papers to Revista HCPA. Although this is understandable, taking into account the current policies of funding agencies, which have adopted a series of requirements concerning the journals in which research results should be

published, on the other hand this situation leads to a paradoxical vicious circle: because it receives few submissions, the quality of Revista HCPA tends to decrease; and because of the decreasing quality, Revista HCPA receives fewer and fewer submissions. It is not uncommon to hear colleagues say that “this article is too good to be published in Revista HCPA.”

I believe it is time for us to face this reality and define the true vocation of our Journal. Should we try to emulate international journals? Should we focus on a more regional public? Should we favor a teaching profile, with the publication of more articles geared towards practitioners?

Regardless of the answer, I believe that the debate concerning our Journal has to take into account an important point: Revista HCPA is *our* Journal. It is in our hands to make it become a powerful vehicle – for that, all we have to do is to seriously engage in submitting some of our research results, take part in Editorial Board meetings, meet the deadlines for reviewing articles, etc. If we fulfill simple goals, and if we dedicate some of our best papers to Revista HCPA, we could, in a relatively short period of time, increase its quality to a level acceptable also to funding agencies, in addition to making it become a significant forum of scientific debate.

Thus, until the end of 2002, I invite all colleagues to engage in this debate and to reflect on the possibility of having a Journal that truly represents the scientific production of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a journal that circulates true knowledge and continued education and meets the demands of funding agencies. This is the time for us to look at the future of Revista HCPA and develop the strategic plan that will ensure to Revista HCPA the longevity it deserves.

Eduardo P. Passos
Editor

Encefalite herpética: achados clínicos, laboratoriais e eletroencefalográficos iniciais em população pediátrica atendida no HCPA

**Sonja V. Barros¹, Alexandre R. Silva¹, Lygia Olhweiler¹,
Isa Stone¹, Newra T. Rotta¹**

OBJETIVO: Descrever a experiência do Setor de Neurologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre com o diagnóstico e o tratamento da encefalite herpética.

MÉTODOS: Foram revisados os registros médicos de todos os pacientes de 0 a 12 anos tratados no Hospital com diagnóstico de encefalite herpética de janeiro de 1998 a janeiro de 2001.

RESULTADOS: Dos sete pacientes identificados, seis eram de cor branca e quatro eram do sexo masculino. A média de idade foi de 20,6 meses. O achado clínico mais freqüente foi febre, seguido por alteração da consciência, sintomas gripais, lesões orais, convulsão e irritabilidade. Todos tiveram EEG alterado com paroxismos localizados no hemisfério esquerdo. Em seis pacientes havia lentificação e localização temporal. Cinco pacientes realizaram tomografia computadorizada de crânio, que revelou alterações em quatro casos. Os achados no líquido cefalorraquidiano foram do tipo encefalite linfomonocitária. Quanto ao tratamento, todos os pacientes fizeram cursos de 21 dias de aciclovir. Não registramos óbitos.

CONCLUSÕES: Nossos achados assemelham-se aos da literatura. Diferentemente de outros trabalhos, encontramos um predomínio de ocorrência da encefalite herpética entre os meses de novembro e janeiro — seis de sete casos, sendo quatro em janeiro.

Unitermos: Sistema nervoso central; criança; encefalite herpética.

Herpes encephalitis: clinical, laboratory and early electroencephalographic findings in a pediatric population receiving care at Hospital de Clínicas de Porto Alegre

OBJECTIVE: To describe the experience of the Pediatric Neurology Sector at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil, with the diagnosis and treatment of herpes encephalitis.

METHODS: Review of medical records of all patients between 0 and 12 years of age receiving care at the Hospital with a diagnosis of herpes encephalitis between January of 1998 and January of 2001.

RESULTS: Seven patients were identified (six were white, four were male). Mean age was 20.6 months. The most frequent clinical finding was fever, followed by deterioration of consciousness level, flu-like symptoms, oral lesions, seizures and irritability. All

¹ Unidade de Neurologia Infantil, Serviço de Pediatria, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brasil. Correspondência: Alexandre Rodrigues da Silva, Rua Sofia Veloso 46/402, CEP 90050-140, Porto Alegre, RS. Fone: +55-51-9684.8430; e-mail: alex164@ig.com.br

patients had altered electroencephalographic results with paroxysm over the left hemisphere. In six patients there was slow activity and temporal localization. Computed tomography was performed in five patients. Pathologic findings were present in four cases. The analysis of cerebrospinal fluid revealed features resembling lymphomonocytic encephalitis. All patients used acyclovir during 21 days. There were no deaths.

RESULTS: Our findings are similar to those reported in the literature. Differently from other studies, we observed a predominance of cases of herpes encephalitis between November and January – six cases out of seven, four being in January.

Key-words: Central nervous system; children; herpes encephalitis.

Revista HCPA 2002;22(1):5-8

Introdução

Encefalite herpética (EH) é uma doença severa que, se não for diagnosticada e tratada a tempo, pode ser fatal (1). Assim, uma grande suspeição clínica da doença deve nortear o atendimento inicial, visto que drogas como vidabirina e aciclovir têm sido eficazes no tratamento. A incidência de EH é estimada em um a dois casos por 1.000.000 pessoas/ano na população em geral. Na população infantil, no entanto, calcula-se que a incidência global da EH varie de 5 a 30%. Sazonalidade e sexo não estão associados (2-4).

Nos últimos anos, diferentes métodos diagnósticos têm surgido para tentar documentar a doença e tornar mais precoce seu diagnóstico, mas nenhum mostrou-se totalmente efetivo, seja pelo seu custo, seus riscos, ou, até mesmo, sua eficácia. O objetivo do presente trabalho foi descrever a experiência do Setor de Neurologia Pediátrica do Serviço de Pediatria do Hospital de Clínicas de Porto

Alegre (HCPA) com o diagnóstico e o tratamento da EH.

Pacientes e métodos

Foram revisados os registros médicos de todos os pacientes de 0 a 12 anos que tiveram diagnóstico de encefalite herpética de janeiro de 1998 a janeiro de 2001.

Resultados

Sete pacientes com encefalite herpética foram identificados no período. Seis (86%) eram brancos e quatro eram do sexo masculino. A média de idade foi de 20,6 meses (idade mínima de 3 e máxima de 31 meses). Os achados clínicos estão descritos na tabela 1. O achado mais freqüente foi febre. Em relação aos resultados do eletroencefalograma (EEG) (tabela 2), todos tiveram EEG alterado com paroxismos localizados no hemisfério esquerdo.

Tabela 1. Achados clínicos em crianças com encefalite herpética tratadas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre de janeiro de 1998 a janeiro de 2001 (N = 7)

Achado	n	fr (%)
Febre	6	86
Alteração da consciência	4	57
Convulsão	3	43
Lesões orais	3	43
Sintomas gripais	4	57
Irritabilidade	2	29

Tabela 2. Resultados encefalográficos em crianças com encefalite herpética tratadas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre de janeiro de 1998 a janeiro de 2001 (N = 7)

Achados no EEG	n	fr (%)
Alterações	7	100
Lentificação	6	86
Localização em foco temporal	6	86
Localização no lado esquerdo	7	100
Paroxismos	7	100

Cinco pacientes foram submetidos a tomografia computadorizada (TC) de crânio, que foi alterada em 80% dos casos. Nesses casos, se observou atrofia cortical difusa, hipodensidade em substância branca em regiões frontais e occipitais, impregnação anômala de contraste junto à

artéria silviana e hipodensidade temporal esquerda.

Os achados no líquido cefalorraquidiano (LCR) foram do tipo encefalite linfomonocitária (tabela 3). Quanto ao tratamento, todos os pacientes fizeram cursos de 21 dias de aciclovir. Não registramos óbitos.

Tabela 3. Achados no líquido cefalorraquidiano de crianças com encefalite herpética tratadas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre de janeiro de 1998 a janeiro de 2001 (N=7)

Achados no LCR	n	Média ± erro padrão	Valor mínimo	Valor máximo
Glicose	7	69 ± 6	56	92
Proteína	7	41 ± 10	8	81
Leucócitos	7	9 ± 2	1	19

Discussão

O fato de a EH possuir um padrão clínico e laboratorial pouco específico faz com que vários métodos diagnósticos tenham de ser utilizados em conjunto. Clinicamente, há grande dificuldade em reconhecer a doença em crianças por haver poucos trabalhos direcionados a essa população (2,5,6). Além disso, sintomas precoces como cefaléia e mudança de personalidade são menos comumente discernidos em lactentes ou relatados por quem os acompanha. Os sintomas em geral são inespecíficos, como febre e mudança de personalidade, sendo de grande importância os achados neurológicos focais.

O LCR é um dos mais úteis indicadores da EH: de 90 a 97% dos pacientes com essa doença apresentam LCR anormal (2), sendo

que naqueles com LCR normal, novas punções lombares revelam anormalidades tais como pleocitose com predomínio de polimorfonucleares (7). Os níveis de proteína estão aumentados e a glicorraquia, em geral, está em níveis normais (2). As alterações liquóricas não permitiram descartar outras etiologias, sendo de valor apenas para mostrar a ocorrência de uma afecção viral.

A reação em cadeia de polimerase (PCR) é um método rápido e não invasivo, sendo altamente sensível e específico. Mesmo assim, resultados negativos na PCR não são suficientes para descartar a doença (8,9). Não foi realizada a PCR em nenhum dos nossos casos. Em termos imunológicos, os títulos anti EH no sangue ou LCR não apresentam elevação até a segunda ou terceira semanas da doença (1,10-12); esse método é usado para avaliar infecção retrospectivamente,

ocorrendo títulos elevados em 25% dos pacientes com infecção primária. Em nenhum dos nossos casos foram realizadas dosagens de títulos.

O EEG é um dos mais precoces e sensíveis testes (5,13,14). Descargas epileptiformes unilaterais paroxísticas têm sido associadas com EH, não sendo patognomônicas, mas características da doença. Esse método, aliado aos achados clínicos, ajudou no estabelecimento do diagnóstico precoce e posterior tratamento.

Na tomografia computadorizada, o achado mais consistente e precoce é hipodensidade supratentorial em substância branca e cinzenta, podendo haver também atrofia e calcificação em ambos hemisférios cerebrais (15). A dependência da tomografia pode atrasar o diagnóstico e, conseqüentemente, o tratamento (3), já que até 5 dias depois do início da doença os resultados da tomografia costumam ser normais (10,16). Os achados tomográficos nos nossos casos foram compatíveis com a grande variação possível de achados. A ressonância magnética, em geral, é 2 dias mais precoce do que a tomografia e mostra inflamação uni ou bilateral dos lobos temporais (2,10).

Nossos achados assemelham-se muito aos da literatura, pois, mesmo naqueles trabalhos em que foi estudada uma população que incluía todas as faixas etárias, não foi encontrado nenhum padrão peculiar da doença. Diferentemente de outros trabalhos, encontramos um predomínio de ocorrência da EH entre os meses de novembro e janeiro, em seis entre sete casos, sendo que quatro deles foram em janeiro. Não encontramos, até o momento, nenhuma explicação para tal ocorrência sazonal.

Referências

1. Whitley RJ, Soong SJ, Dolin R, et al. The collaborative study group: adenine arabinoside therapy of biopsy-proved herpes simplex encephalitis. *N Engl J Med* 1977;297:289-94.
2. Kohl S. Herpes simplex virus encephalitis in children. *Pediatr Clin North Am* 1988;35(3):465-81.
3. Whitley RJ, Soong SJ, Linneman C Jr, Liu C, Pazin G, Alford CA. Herpes simplex encephalitis. *JAMA* 1982;247:317-20.
4. Corey L, Spear PG. Infections with herpes simplex viruses. *N Engl J Med* 1986;314:686-91.
5. Schauseil-Zipf U, Harden A, Hoare RD, et al. Early diagnosis of herpes simplex encephalitis in childhood. Clinical, neurophysiological and neuroradiological studies. *Eur J Pediatr* 1982;138:154-61.
6. Wolman B, Longson M. Herpes encephalitis. *Acta Pediatr Scand* 1977;66:243-66.
7. Koskiniemi M, Manninen V, Vaheri A, et al. Acute encephalitis. A survey of epidemiological, clinical and microbiological features covering a twelve year period. *Acta Med Scand* 1981;209:115-20.
8. Kimberlin DW, Lakeman FD, Arvin AM, et al. Application of the polymerase chain reaction to the diagnosis and management of neonatal herpes simplex Virus disease. *J Infect Dis* 1996;174:1162-7.
9. Aurelius E, Johansson B, Sköldenberg B, Staland A, Forsgren M. Rapid diagnosis of herpes simplex encephalitis by nested polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. *Lancet* 1991;337:189-92.
10. Schroth G, Gawehn J, Thron A, Vallbracht A, Voigt K. Early diagnosis of herpes simplex encephalitis by MRI. *Neurology* 1987;37:179-83.
11. Kaufman DM, Zimmermann RD, Leeds NE. Computed tomography in herpes simplex encephalitis. *Neurology* 1979;29:1392-6.
12. Klapper PE, Laing I, Longson M. Rapid non-invasive diagnosis of herpes encephalitis. *Lancet* 1981;2:607-8.
13. Smith JB, Westmoreland BF, Reagan TJ, et al. A distinctive clinical EEG profile in herpes simplex encephalitis. *Mayo Clin Proc* 1975;50:469-74.
14. Whitley RJ, Soong SJ, Linneman C Jr, et al. Herpes simplex encephalitis - clinical assessment. *JAMA* 1982;247:317-20.
15. Noorbehesht B, Enzmann DR, Sullender W, Bradley JS, Arvin AM. Neonatal herpes simplex encephalitis: correlation of clinical and CT findings. *Radiology* 1987;162:813-9.
16. Davidson HD, Steiner RE. Magnetic resonance imaging in infections of the central nervous system. *AJNR* 1985;6:499-504.

Estado nutricional e função pulmonar em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica

Marli Maria Knorst¹, Denise R. Silva², Débora R. Siqueira²,
Sérgio S. Menna-Barreto¹

OBJETIVO: Avaliar o estado nutricional de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e estudar a relação entre nutrição e função pulmonar nesses pacientes. *PACIENTES E MÉTODOS:* Foram selecionados 210 pacientes com DPOC (148 homens e 62 mulheres), separados em três grupos de 70 pacientes de acordo com a gravidade da doença: grau leve, moderado e grave. A associação entre estado nutricional e função pulmonar foi estudada usando o índice de massa corporal (IMC), o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) e a relação VEF_1 /capacidade vital forçada (CVF). *RESULTADOS:* A idade dos pacientes variou entre 41 e 91 anos (média de $65,7 \pm 9,4$ anos). As médias do IMC nos grupos com DPOC leve, moderada e grave foram, respectivamente, 24,7, 25,1 e 23,7 kg/m^2 ($P = 0,1$). A maioria dos pacientes (70,5%) apresentava IMC entre 20 e 29,9 kg/m^2 . Entre os pacientes com $IMC < 20 kg/m^2$, 24,3% apresentavam DPOC leve, 43,2% DPOC moderada e 32,4% DPOC grave. O coeficiente de correlação entre IMC e VEF_1 foi 0,15, e entre IMC e relação VEF_1 /CVF foi 0,22.

CONCLUSÃO: Não houve associação entre estado nutricional e comportamento funcional pulmonar em nosso estudo.

Unitermos: Estado nutricional; função pulmonar; doença pulmonar obstrutiva crônica.

Nutritional status and pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary disease

OBJECTIVE: To evaluate the nutritional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and to investigate the association between nutrition and pulmonary function in these patients.

PATIENTS AND METHODS: We selected 210 patients with COPD (148 men and 62 women) who were divided into three groups of 70 patients depending on severity of disease: mild, moderate or severe. The association between nutritional status and pulmonary function was studied by measuring body mass index (BMI), forced expiratory volume in the first second (FEV_1), and the FEV_1 /forced vital capacity (FVC) ratio.

¹ Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, e Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Correspondência: Marli Maria Knorst, Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone: +55-51-3316.8241; e-mail: knorst@cpovo.net

² Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

RESULTS: Patient age ranged from 41 to 91 years (mean 65.7 ± 9.4 years). Means of BMI in the groups with mild, moderate and severe COPD were, respectively, 24.7, 25.1 and 23.7 kg/m² ($P = 0.1$). Most patients (70.5%) had BMI between 20 and 29.9 kg/m². Among the patients with BMI < 20 kg/m², 24.3% had mild COPD, 43.2% had moderate COPD, and 32.4% had severe COPD. The correlation coefficient between BMI and FEV₁ was 0.15, and between BMI and FEV₁/FVC, 0.22.

CONCLUSION: There was no association between nutritional status and decreased pulmonary function in our study.

Key-words: Nutritional status; lung function; chronic obstructive pulmonary disease.

Revista HCPA 2002;22(1):9-15

Introdução

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) engloba pacientes com bronquite crônica obstrutiva e enfisema pulmonar. Estima-se que, em 1990, nos Estados Unidos, 16 milhões de pessoas eram portadoras de DPOC, 12 milhões com bronquite crônica e 2 milhões com enfisema pulmonar (1). A DPOC foi a quarta causa de morte nos Estados Unidos em 1991, tendo a mortalidade relacionada à doença aumentado em 32,9% entre 1979 e 1991. No Estado do Rio Grande do Sul, segundo dados da Secretaria de Saúde e Meio Ambiente, as doenças obstrutivas das vias aéreas, juntamente com a asma, foram a terceira causa de morte em 1996 (4.815 óbitos – 7,2% dos óbitos por todas as causas), sendo superadas somente pelas doenças isquêmicas do coração e doenças cerebrovasculares.

A DPOC é, na grande maioria dos casos, resultante do tabagismo. É uma doença caracterizada por limitação ao fluxo aéreo de caráter irreversível e que cursa com tosse, expectoração e dispnéia, que aumenta progressivamente. Com a evolução da doença, o paciente apresenta menor tolerância ao exercício. Alguns pacientes apresentam perda de peso e massa muscular (1), chegando, em casos extremos, à caquexia pulmonar. Não está esclarecido se a perda de peso nesses pacientes é um epifenômeno da doença grave ou um fator de risco independente, que deve ser tratado. A perda de peso e de massa muscular no paciente com DPOC pode

prejudicar o desempenho físico (2) e a função dos músculos respiratórios (3), independentemente do grau de obstrução ao fluxo aéreo.

Em um estudo retrospectivo, Schols et al. evidenciaram que o baixo índice de massa corporal (IMC), a idade e a PaO₂ baixa eram fatores prognósticos independentes e significativos em relação ao aumento de mortalidade por DPOC. Os mesmos autores, num estudo prospectivo, demonstraram que o ganho de peso em pacientes desnutridos com DPOC e o aumento da pressão inspiratória máxima apresentavam correlação positiva significativa com a sobrevida (4).

A prevalência e as características da depleção nutricional em pacientes com DPOC clinicamente estáveis antes da inclusão em programa de reabilitação pulmonar também foram estudadas por Schols et al. (5). A depleção do peso corporal, da massa livre de gordura e da massa muscular foi mais pronunciada (40 a 50%) em pacientes sofrendo de hipóxia crônica e em pacientes normoxêmicos com obstrução severa ao fluxo aéreo (VEF₁ < 35), mas também ocorreu em 25% dos pacientes com obstrução moderada ao fluxo aéreo. Em outro ensaio clínico, Nishimura et al. (6) demonstraram que o percentual corporal de gordura, o VEF₁, a pressão inspiratória máxima e a pressão expiratória máxima eram menores no grupo de pacientes com menos de 80% do peso ideal. Em um estudo de coorte realizado por Gray-Donald et al. (7), foi evidenciado que o índice

de massa corporal é um fator prognóstico importante em relação à mortalidade por doença respiratória.

O objetivo do presente estudo foi avaliar o estado nutricional de pacientes com diferentes graus de DPOC e estudar a relação entre o índice de massa corporal e a função pulmonar em uma amostra de pacientes atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Pacientes e métodos

Foi realizado um estudo histórico com pacientes portadores de DPOC (bronquite crônica e enfisema pulmonar) que realizaram espirometria/curva fluxo-volume na Unidade de Fisiologia Pulmonar do Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre no período de dezembro de 1998 a junho de 1999. Foram estudados 210 pacientes, separados em três grupos de 70 pacientes, de acordo com o estágio da doença (leve, moderada ou grave). Foram excluídos pacientes com distúrbio ventilatório obstrutivo de outra etiologia, como seqüela de tuberculose, bronquiectasia, asma e fibrose cística, além de pacientes portadores de neoplasia.

O exame espirométrico foi realizado conforme as orientações do consenso em espirometria da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (8). A DPOC foi classificada, de acordo com os critérios da *American Thoracic Society* (9) e com base no volume expiratório forçado (VEF_1), em: grau I, leve ($VEF_1 = 50\%$ do previsto); grau II, moderada ($49\% < VEF_1 < 35\%$); e grau III, grave ($VEF_1 < 35\%$ do previsto). Um aumento de, no mínimo, 200 ml e 7% do previsto no VEF_1 , observado na prova farmacodinâmica, foi considerado como resposta positiva ao broncodilatador (8).

Os dados antropométricos – peso e altura – foram obtidos previamente à realização do teste espirométrico em todos os pacientes. O IMC foi calculado a partir da fórmula peso/altura² (kg/m²). O agrupamento de pacientes conforme o IMC foi realizado de acordo com a classificação de graus de obesidade da Organização Mundial da Saúde (10,11): baixo peso (IMC < 20 kg/m²), normal (IMC entre 20 e 24,9 kg/m²), obesidade grau I (IMC entre 25 e

29,9 kg/m²), obesidade grau II (IMC entre 30 e 39,9 kg/m²) e obesidade grau III (IMC > 40 kg/m²). Como o número de pacientes com IMC > 40 kg/m² era muito pequeno, incluímos num único grupo todos os pacientes com IMC > 30 kg/m².

As informações foram coletadas em formulário padronizado e digitadas no programa Epi-Info 6.0. Para estudar diferenças no IMC considerando os três grupos de pacientes de acordo com a gravidade, foi utilizado o teste Kruskal-Wallis. Para o estudo da associação entre IMC e função pulmonar, foram utilizadas a porcentagem do VEF_1 em relação ao previsto e a relação VEF_1 /capacidade vital forçada (CVF). A relação entre IMC e função pulmonar foi analisada através do coeficiente de correlação de Pearson. Foram considerados estatisticamente significativos valores com $P < 0,05$.

O estudo foi aprovado pelo Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Resultados

Foram estudados 210 pacientes, dos quais 148 (70,5%) eram homens e 62 (29,5%) eram mulheres. A idade dos pacientes variou de 41 a 91 anos (média de $65,7 \pm 9,4$ anos). A média de idade foi semelhante nos diferentes grupos de pacientes selecionados por gravidade ($P = 0,70$). Noventa e um (43,3%) pacientes eram tabagistas, 110 (52,4%) eram ex-tabagistas e nove (4,3%) nunca haviam fumado.

A CVF média foi de 2.156 ml, variando entre 510 ml e 4.860 ml, respectivamente. O VEF_1 pré-broncodilatador variou entre 330 ml e 2.900 ml, correspondendo a 11% e 94% do previsto, com média de 1.142 ml (44,6% do previsto). O VEF_1 pós-broncodilatador variou de 400 ml a 3.020 ml (15% a 98% do previsto), ficando a média em 1.276 ml, 50% do previsto. A média da relação VEF_1 /CVF foi 51,7%. As médias (% do previsto) do VEF_1 pós-broncodilatador nos grupos de pacientes com doença leve, moderada e grave foram, respectivamente, 1.790 ml (71% do previsto), 1.189 ml (48% do previsto) e 847 ml (32% do previsto). As médias (% do previsto) da relação

VEF₁/CVF nos grupos de pacientes com doença leve, moderada e grave foram, respectivamente, 63%, 50% e 42%. Em 48 pacientes (23%), ocorreu resposta significativa ao broncodilatador.

O IMC variou de 14,9 a 42,4 kg/m² (média de 24,7 ± 4,6 kg/m²). As médias do IMC nos grupos com DPOC leve, moderada e grave foram, respectivamente, 24,7, 25,1 e 23,7 kg/m² (figura 1). Não houve diferença estatisticamente significativa do IMC nos três grupos de pacientes ($P = 0,1$). Trinta e sete

pacientes (17,6%) apresentaram IMC < 20, 73 pacientes (34,8%), entre 20 e 24,9 kg/m², 75 pacientes (35,7%), entre 25 e 29,9 kg/m², e 25 pacientes (11,9%) apresentaram IMC = 30 kg/m² (figura 2). Entre os pacientes com IMC < 20 kg/m², considerados como desnutridos, nove (24,3%) apresentavam DPOC leve, 16 (43,2%) DPOC moderada e 12 (32,4%) DPOC grave (figura 3). O coeficiente de correlação entre IMC e VEF₁ foi 0,15, e entre IMC e VEF₁/CVF foi 0,22.

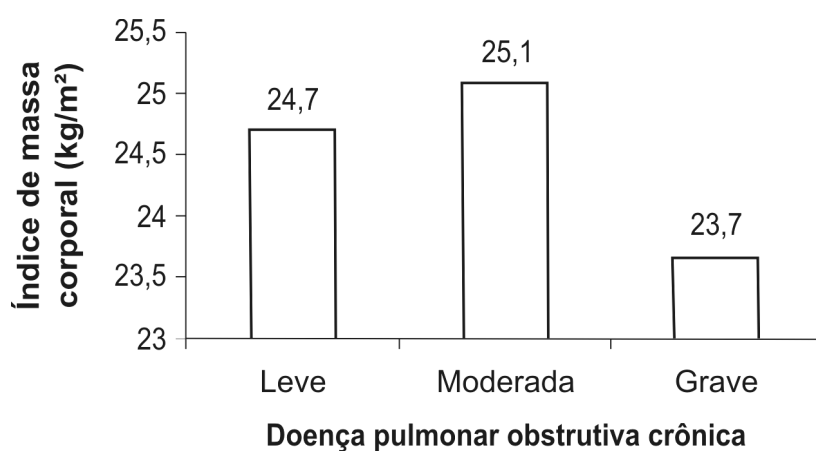


Figura 1. Médias do índice de massa corporal (IMC em kg/m²) em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica leve, moderada e grave (n = 210, 70 pacientes por grupo).

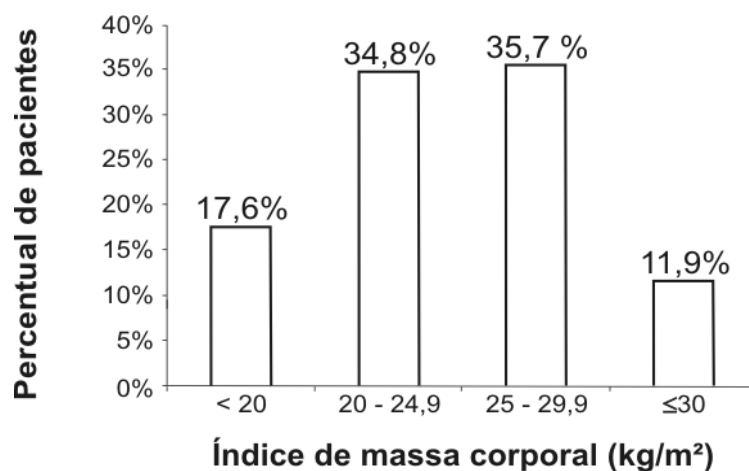


Figura 2. Distribuição de 210 pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica de acordo com o índice de massa corporal (IMC em kg/m²).

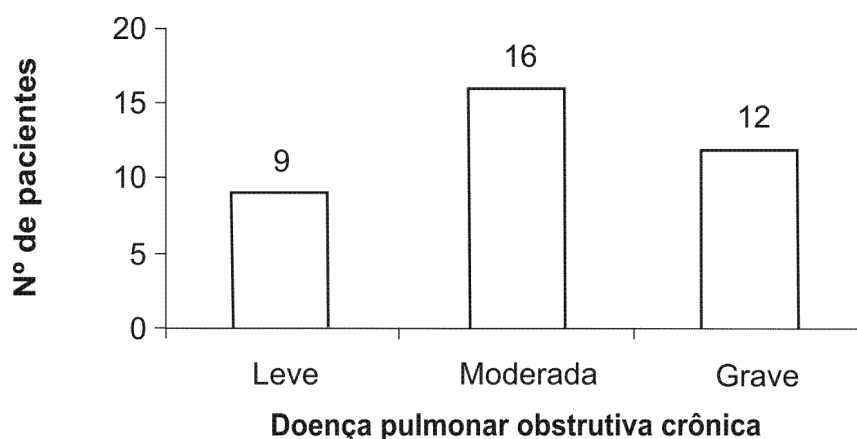


Figura 3. Distribuição de 37 pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica e índice de massa corporal $< 20 \text{ kg/m}^2$ de acordo com a gravidade da doença.

Discussão

Foram estudados 210 pacientes com DPOC, distribuídos em três grupos de acordo com a gravidade da doença, de modo que participaram do estudo pacientes com doença muito leve até casos de doença terminal. Tanto a média do VEF_1 como a média da relação VEF_1/CVF na série de pacientes estudados foi de aproximadamente 50% dos valores previstos. Resposta positiva ao broncodilatador foi observada em 23% dos pacientes. A porcentagem de pacientes com resposta positiva ao broncodilatador em nosso estudo foi superior àquela relatada na literatura (12), onde os autores observaram uma melhora no VEF_1 igual ou superior a 15% após o uso de isoproterenol em somente 2,4% dos homens e 2,8% das mulheres com DPOC. Entretanto, no mesmo estudo, foi observada uma resposta positiva à metacolina (queda $> 20\%$ do VEF_1) em 63% dos homens e 87% das mulheres.

O objetivo deste estudo foi analisar a relação entre estado nutricional e função pulmonar em pacientes com DPOC de diferentes graus. Na série de pacientes estudados, não encontramos associação significativa entre estado nutricional medido pelo IMC e comprometimento funcional pulmonar medido pelo VEF_1 e pela relação VEF_1/CVF , que caracteriza a obstrução.

Por se tratar de estudo retrospectivo, não dispúnhamos de medidas mais elaboradas para caracterizar o estado nutricional dos pacientes. Utilizamos o IMC, calculado a partir do peso e altura dos pacientes, como parâmetro nutricional. Valores antropométricos simples, como peso e altura, fornecem estimativas adequadas do estado nutricional, são rapidamente obtidos e de baixo custo. O IMC é um meio de avaliar o peso corporal relativo, tendo a vantagem de minimizar a altura como um fator na estimativa de sobrepeso e baixo peso (11), e pode ser utilizado indistintamente para homens e mulheres. Além de ser um instrumento de medida validado e amplamente utilizado, o IMC já foi empregado em estudos anteriores para avaliação do estado nutricional em pacientes com DPOC (2,3).

Schols et al. (5) avaliaram o estado nutricional de 153 pacientes com DPOC admitidos em um programa de reabilitação pulmonar. Foi calculado um índice nutricional (IN) para esses pacientes, levando em conta algumas variáveis, entre elas a porcentagem do peso corporal ideal. Os pacientes apresentavam estado nutricional normal quando o IN era $< 0,5$, e estado nutricional comprometido quando o IN era $= 0,5$. Não foram encontradas diferenças espirométricas entre esses dois grupos de pacientes. Uma porcentagem considerável dos pacientes com DPOC (19%) apresentava estado nutricional

compatível com desnutrição, o qual não estava relacionado com o grau de obstrução brônquica, mas com a presença de hipóxia. No estudo de Schols et al., a nutrição dos pacientes foi avaliada a partir do IN, diferentemente do nosso estudo, onde utilizamos o IMC. Comparando-se o número de pacientes com estado nutricional comprometido nos dois estudos, encontramos um alto grau de concordância entre os dados (IN = 0,5 em 19% dos pacientes *versus* IMC < 20 em 17,6% dos pacientes).

Sahebji et al. (13) encontraram uma correlação positiva significativa entre IMC, como variável independente, e VEF₁ (R = 0,21) e VEF₁/CVF (R = 0,28), e uma correlação negativa significativa entre IMC e volume residual (VR) (R = -0,19) e VR/capacidade pulmonar total (CPT) (R = -0,20). Em nosso estudo, observamos uma correlação positiva fraca entre IMC e VEF₁ ou VEF₁/CVF, porém essas correlações não foram estatisticamente significativas.

Openbrier et al. (14) compararam o estado nutricional de pacientes com enfisema pulmonar e bronquite crônica e avaliaram a relação entre disfunção pulmonar e depleção nutricional em pacientes com enfisema. Não houve evidência de comprometimento nutricional em pacientes com bronquite crônica, diferentemente dos pacientes com enfisema. Os pacientes com enfisema possuíam peso corporal inferior ao peso corporal ideal. Neste grupo de pacientes, foi encontrada uma boa correlação entre o grau de obstrução ao fluxo aéreo e a redução do peso corporal (VEF₁ *versus* porcentagem do peso corporal ideal, R = 0,69) e também entre a capacidade de difusão pulmonar e a porcentagem de peso corporal ideal. Os autores concluem que pacientes com enfisema têm peso corporal abaixo dos valores da normalidade, existindo uma relação significativa entre o grau de depleção nutricional e a disfunção pulmonar.

A falta de associação significativa entre estado nutricional e função pulmonar em nosso estudo pode ser decorrente de limitações metodológicas, uma vez que o critério utilizado para separação dos pacientes em grupos foi o critério funcional de gravidade da obstrução. Não dispúnhamos de dados clínicos e laboratoriais

que permitissem uma separação dos pacientes de acordo com o predomínio de enfisema ou bronquite crônica. Tanto a bronquite crônica como o enfisema pulmonar podem cursar com diferentes graus de obstrução ao fluxo aéreo, não sendo possível separar essas duas entidades nosológicas apenas com a espirometria. Adicionalmente, o caráter histórico da série de pacientes por nós estudados fez com que não fosse possível estabelecer uma seqüência temporal entre a progressão da doença e a instalação da desnutrição. Desse modo, não pudemos detectar se a piora da função pulmonar sucedeu à piora do estado nutricional ou se a perda de peso, ao menos em um grupo de pacientes, foi conseqüência da progressão da doença.

Em resumo, os resultados dos estudos avaliando nutrição e DPOC são contraditórios. Alguns estudos evidenciaram uma relação entre perda de peso e gravidade da doença, resultados estes que não foram confirmados em outros estudos. É provável que diferenças metodológicas na seleção dos pacientes possam ter influenciado os resultados obtidos. É de fundamental importância que novos estudos sejam realizados, preferencialmente prospectivos, no sentido de detectar a relação entre situação nutricional e gravidade da obstrução pulmonar em pacientes com DPOC. Outros fatores clínicos e laboratoriais que possam estar associados à desnutrição no paciente com DPOC também necessitam ser melhor avaliados.

Referências

1. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987;134:239-43.
2. Schols AMWJ, Mostert R, Soeters PB, Wouters EFM. Body composition and exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1991;46:695-9.
3. Arora NS, Rochester DF. Respiratory muscle strength and maximal voluntary ventilation in undernourished patients. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:5-8.
4. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters SFM. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary

- disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1791-7.
5. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AMC, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EFM. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:1151-6.
 6. Nishimura Y, Tsutsumi M, Nakata H, Tsunenari T, Maeda H, Yokoyama M. Relationship between respiratory muscle strength and lean body mass in men with COPD. *Chest* 1995;107:1232-6.
 7. Gray-Donald K, Gibbons L, Shapiro SH, Macklem PT, Martin JG. Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:961-6.
 8. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. I Consenso Brasileiro sobre Espirometria. *J Pneumol* 1996;22:105-67.
 9. ATS. Standards for diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Definitions, epidemiology, pathophysiology and staging. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:578-84.
 10. World Health Organization. Diet, nutrition and prevention of chronic disease. Report of a WHO Study Group. Geneva: WHO; 1990. (Technical Report Series 797.)
 11. Pi-Sunyer FX. Obesity. In: Bennett JC, Plum F, editors. *Cecil Textbook of Medicine*. 20th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1996. p. 1161-8.
 12. Buist AS, Connett JE, Miller RD, Kanner RF, Owens GR, Voelker HT. Chronic obstructive pulmonary disease early intervention trial: Lung Health Study. *Chest* 1993;103:1863-72.
 13. Sahebji H, Doers JT, Render ML, Bond TL. Anthropometric and pulmonary function test profiles of outpatients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1993;94:469-74.
 14. Openbrier DR, Irwin MN, Rogers RM, et al. Nutritional status and lung function in patients with emphysema and chronic bronchitis. *Chest* 1983;83:17-22.

A patogênese das porfirias agudas

Carlos André Prauchner¹, Tatiana Emanuelli¹

As porfirias agudas são causadas por uma deficiência na via de biossíntese do heme, que provoca ataques caracterizados por disfunções neuroviscerais (neuropatia autonômica, neuropatia periférica e encefalopatia) e produção excessiva dos precursores porfirínicos, ácido 5-aminolevulínico e porfobilinogênio. O acúmulo de ácido 5-aminolevulínico parece estar envolvido na redução dos níveis de melatonina no plasma dos pacientes, o que poderia estar relacionado com o caráter intermitente e cíclico das crises de porfiria, bem como com algumas alterações psicológicas observadas na fase prodrômica (insônia, depressão, alterações emocionais). Também tem sido sugerido que efeitos oxidantes do ácido 5-aminolevulínico no DNA poderiam explicar a maior suscetibilidade de pacientes que sofreram vários ataques de porfiria ao desenvolvimento de carcinomas hepáticos. No entanto, a neuropatia periférica apresentada pelos pacientes parece não estar relacionada com os aumentos na produção de ácido 5-aminolevulínico. Sugere-se que ela possa estar relacionada a uma depleção de heme que poderia prejudicar o funcionamento de hemoproteínas no sistema nervoso. Além disso, existem evidências convincentes de que a depleção do heme hepático nos pacientes pode provocar um aumento nos níveis de triptofano circulantes, com possíveis conseqüências no sistema nervoso central, tais como aumento nos níveis de serotonina, provocando náuseas, dores abdominais e distúrbios psicomotores e psiquiátricos.

Unitermos: Porfirias agudas; patogênese; ácido 5-aminolevulínico; heme.

The pathogenesis of acute porphyria

Acute porphyria is a disorder characterized by neurological dysfunctions such as autonomic neuropathy, peripheral neuropathy and encephalopathy. Such dysfunctions arise from an enzymatic defect in the heme biosynthetic pathway leading to decreased heme biosynthesis and accumulation of the heme precursors 5-aminolevulinic acid (ALA) and porphobilinogen. ALA accumulation seems to be responsible for the reduced plasma melatonin levels observed in porphyria patients. This could be related to the intermittent and cyclical nature of porphyria attacks, as well as to psychological alterations observed in the prodromal phase (insomnia, depression, emotional variations). Moreover, it has been proposed that ALA-induced DNA oxidation may explain the higher incidence of primary liver carcinoma in porphyria patients who have experienced a series of acute crises when compared to asymptomatic carriers. On the other hand, it has been suggested that peripheral neuropathy may be related to heme depletion, leading to a dysfunction of nervous system heme proteins. In addition, there is evidence supporting the notion that a depletion of hepatic heme may increase tryptophan plasma levels leading to enhanced serotonin levels in the central nervous system. Such alteration

¹ Departamento de Tecnologia e Ciência dos Alimentos, Centro de Ciências Rurais, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil. Correspondência: Tatiana Emanuelli, Departamento de Tecnologia e Ciência dos Alimentos, Centro de Ciências Rurais, Universidade Federal de Santa Maria, Campus – Camobi, CEP 97105-900, Santa Maria, RS, Brasil. Fone: +55-55-220.8254; fax: +55-55-220.8353; e-mail: tati@ccr.ufsm.br

could be the cause of the nausea, abdominal pain and psychomotor disturbances presented by patients.

Key-words: Acute porphyria; pathogenesis; 5-aminolevulinic acid; heme.

Revista HCPA 2002;22(1):16-24

Introdução

As porfirias são doenças hereditárias ou adquiridas, caracterizadas por uma deficiência parcial na atividade de uma das enzimas da via de biossíntese do grupo heme (figura 1), o que leva a uma diminuição nos níveis deste grupamento e a um acúmulo de seus precursores metabólicos (1). Nos casos

de porfirias adquiridas, a deficiência na via de biossíntese do grupo heme pode ocorrer devido à ação inibitória de metais pesados, tais como chumbo (2, 3), mercúrio (2, 4, 5) e selênio (6), ou de herbicidas (7), sobre enzimas desta via. Nos casos de porfirias hereditárias, a deficiência é genética e pode afetar qualquer das enzimas da rota, com exceção da primeira (8) (figura 1).

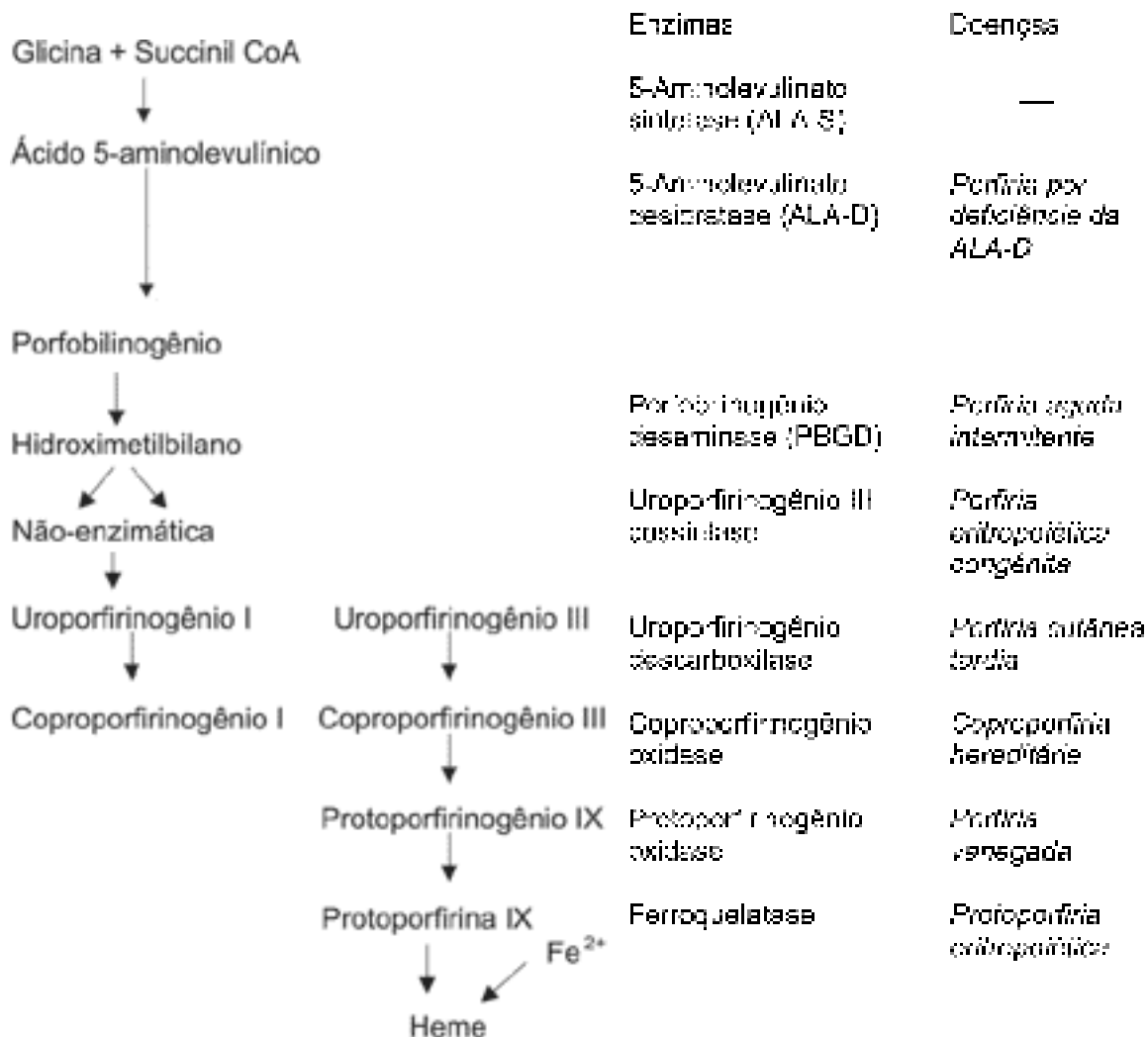


Figura 1. Via de biossíntese do grupo heme e porfirias hereditárias associadas a deficiências em enzimas específicas desta via (1). A primeira enzima da via e as últimas três são mitocondriais, enquanto as outras quatro são citosólicas.

As porfirias hereditárias são classificadas como hepáticas ou eritrocitárias, de acordo com o principal local de expressão da deficiência enzimática (8, 9). A tabela 1 apresenta um resumo dos tipos de porfirias, sua classificação e sintomas característicos. Quatro tipos de porfirias hepáticas – porfiria aguda intermitente (PAI) (10); coproporfiria hereditária (CPH) (11); porfiria variegada (PV) (12); e porfiria por

deficiência da 5-aminolevulinato desidratase (PALAD) (13,14) – são classificadas como “porfirias agudas”, pois estão associadas a ataques caracterizados por disfunções neuroviscerais idênticas (neuropatia) e produção excessiva dos precursores porfirínicos, ácido 5-aminolevulínico (ALA) e porfobilinogênio (PBG) (15,16) (tabela 1).

Tabela 1. Classificação e características das principais porfirias humanas (8)

Doença	Herança	Classificação	Sintomatologia
Porfiria eritropoiética congênita	Autossômica recessiva	Eritropoiética	Fotossensibilidade
Protoporfiria eritropoiética	Autossômica dominante	Eritropoiética	Fotossensibilidade
Porfiria por deficiência da ALA-desidratase ^a	Autossômica recessiva	Hepática	Alterações neuroviscerais
Porfiria aguda intermitente ^a	Autossômica dominante	Hepática	Alterações neuroviscerais
Coproporfiria hereditária ^a	Autossômica dominante	Hepática	Alterações neuroviscerais/fotossensibilidade
Porfiria variegada ^a	Autossômica dominante	Hepática	Alterações neuroviscerais/fotossensibilidade
Porfiria cutânea tardia	Variável	Hepática	Fotossensibilidade

^aPorfirias agudas, as quais são acompanhadas de aumentos na excreção de ALA.

Os ataques observados nas porfirias agudas são caracterizados, inicialmente, pelo comprometimento do sistema nervoso autônomo (neuropatia autonômica): dor abdominal, náuseas, vômitos, constipação, hipertensão, taquicardia (17); e podem progredir para uma neuropatia periférica, predominantemente motora: fraqueza nos músculos distais e alterações sensoriais leves (16,18-20). O comprometimento do sistema nervoso central (encefalopatia porfírica) é comum e se caracteriza por diversos sintomas, tais como ansiedade, insônia, depressão, confusão, alucinações, agitação e paranóia (16,21,22). As convulsões são relativamente raras, mas dificultam o tratamento dos pacientes, uma vez que a maioria das drogas anticonvulsivantes em uso, com exceção dos brometos, podem precipitar os ataques de porfiria (23). Os ataques podem durar vários dias e geralmente são seguidos de uma completa recuperação.

As porfirias agudas ocorrem em todas as raças. A prevalência estimada na maioria dos países da Europa, com exceção da Suécia, é de 1 a 2 casos por 100.000 habitantes (24), sendo a PAI o tipo mais comum. No entanto, tem sido observada uma prevalência bem maior na população psiquiátrica (210 por 100.000 habitantes, nos Estados Unidos), o que foi atribuído a diagnósticos equivocados devido aos sintomas neuropsiquiátricos das porfirias (25).

Fatores predisponentes nas porfirias agudas

Os pacientes com porfirias agudas podem permanecer assintomáticos durante anos. A expressão clínica da doença geralmente está ligada a fatores ambientais ou adquiridos que precipitam os ataques agudos por aumentar a demanda de heme, estimulando a síntese da enzima ALA-S (8,26). Esta enzima

é responsável pela regulação da biossíntese hepática do heme, cujo controle é feito por retroalimentação (controle negativo), pela concentração intracelular de heme livre (8). O fator predisponente mais importante é a ingestão de medicamentos que sofrem metabolização pelo sistema citocromo P₄₅₀ (dependente de heme). Esses medicamentos induzem a síntese desse complexo enzimático, aumentando o consumo de heme (27,28). Tais medicamentos são contra-indicados para pacientes com porfirias agudas (29). A tabela 2 apresenta uma lista desses medicamentos.

Outros fatores que predispoem aos ataques agudos incluem consumo de álcool, fumo, jejum, estresse, infecções e hormônios esteróides (28,30,31). Os ataques são cinco vezes mais freqüentes em mulheres do que em homens (24). Além disso, tem sido observado que algumas mulheres sofrem ataques pré-menstruais regulares, enquanto outras sofrem ataques durante a gravidez, o que indica que oscilações fisiológicas nos níveis de hormônios esteróides também podem exacerbar as porfirias agudas (32). Os ataques raramente ocorrem antes da puberdade, com exceção dos casos de porfiria por deficiência da ALA-D.

Os pacientes devem ser cuidadosamente aconselhados sobre os fatores predisponentes, estimulados a seguir uma dieta adequada e a abster-se completamente da ingestão de álcool e de medicamentos potencialmente perigosos.

Patogênese

Os mecanismos pelos quais uma deficiência parcial na via de biossíntese do heme provocam uma disfunção transitória dos sistemas nervoso central, periférico e autônomo ainda não estão completamente elucidados. As características bioquímicas comuns a todas as porfirias agudas são: aumento da atividade da ALA-S, superprodução de ALA e deficiência hepática de heme. Atualmente, as hipóteses mais prováveis para explicar a patogênese das porfirias são efeitos neurotóxicos decorrentes

do acúmulo de ALA ou de uma depleção do grupamento heme.

Tem sido proposto que uma deficiência cerebral na biossíntese do heme poderia limitar a sua disponibilidade neste tecido, prejudicando o funcionamento de hemoproteínas importantes para o sistema nervoso, tais como o sistema citocromo P₄₅₀ (33). Alternativamente, uma deficiência periférica na atividade de enzimas heme-dependentes poderia afetar o sistema nervoso. Nesse sentido, foi proposto que a redução na atividade da enzima hepática heme-dependente triptofano pirrolase seria a responsável pelo aumento no nível de triptofano circulante e de serotonina no sistema nervoso central dos pacientes. Essas alterações poderiam estar envolvidas em sintomas tais como náuseas, dores abdominais e distúrbios psicomotores (34-38).

Por outro lado, numerosas observações clínicas têm associado o ALA aos ataques agudos: os ataques ocorrem apenas quando aumenta a excreção de ALA, e os tratamentos efetivos (administração de glicose e hematina) reduzem a excreção de ALA (8,24). Além disso, pacientes com tirosinemia hereditária do tipo I ou intoxicação com chumbo, doenças associadas a aumentos na excreção urinária de ALA, apresentam sintomas semelhantes àqueles dos pacientes com porfirias agudas hereditárias (39, 40-42).

Além das observações clínicas, evidências experimentais reforçam a hipótese de um efeito neurotóxico do ALA. *In vitro*, os efeitos do ALA no sistema nervoso incluem alterações na neurotransmissão mediada por glutamato (43) e GABA (44-47), além da inibição das enzimas Na⁺,K⁺-ATPase (48) e adenilato ciclase (49). *In vivo*, a administração intracerebral de ALA induz convulsões por mecanismos glutamatérgicos (50). Também foi observado que o ALA pode aumentar a sensibilidade a convulsões induzidas por outras drogas (51). No entanto, a administração oral e parenteral de ALA não produziu nenhum efeito tóxico comportamental (52,53), provavelmente devido à reduzida permeabilidade da barreira hematoencefálica a esse composto. Por outro

Tabela 2. Medicamentos potencialmente perigosos para pacientes com porfirias agudas (8)

Perigosos	Potencialmente perigosos
Antipirina	Acetato de alfadolona
Aminodipirina	Alfaxolona
Aminoglutetimida	Agentes alquilantes
Barbitúricos	2-Alil-oxi-3-metilbenzamida
Carbamazepina	Bemegrade
Carbromal	Clonidine
Chlorpramida	Clorofórmio
Danazol	Cloroquina
Dapsone	Colistin
Doclofenaco	Etomidato
Difenilhidatioína	Eritromicina
Preparações ergot	Fluroxona
Ethclorvinol	Aditivos alimentares
Etinamato	Metais pesados
Glutetimida	Hidralazina
Griseofulvina	Quetamina
Isopropilmeprobamato	Metildopa
Mefentoína	Metoclopramida
Meprobamato	Metirapona
Metilprilon	Ácido nalidíxico
Brometo de N-metilescopolamonio	Niquetamida
Novobiocina	Nitrazepam
Fenilbutazona	Nortriptilina
Primadona	o.p'-DDD
Preparações de pirazolona	Pargilina
Succinimidas	Pentazocina
Sulfonamidas	Pentilenetetrazola
Sulfonmetana	Pirazinamida
Estrógenos sintéticos, progestagenos	Rifampina
Tolazamida	Espironolactona
Tolbutamida	Teofilina
Trimetadiona	Tolazamida
Ácido valpróico	Tranilcipromina

lado, a administração sistêmica de ALA provocou uma redução dos níveis plasmáticos de melatonina semelhante à observada em pacientes (54,55). Também foi demonstrado que o ALA pode sofrer auto-oxidação, produzindo radicais livres, tanto *in vitro* quanto *in vivo* (56,57). Tem-se proposto (58) que lesões oxidativas do DNA, induzidas pelo ALA, seriam responsáveis pela maior incidência de carcinoma hepático primário em pacientes que

sofreram vários ataques de porfiria aguda intermitente do que em portadores assintomáticos (59-62).

No entanto, apesar das diversas evidências de que o ALA exerce numerosas ações neurofarmacológicas *in vitro* e alguns efeitos *in vivo*, ainda existem controvérsias quanto ao papel do ALA na patogênese das porfirias agudas. Recentemente, foi demonstrado que ratos com uma deficiência

genética da enzima PBGD apresentam uma neuropatia periférica semelhante àquela observada nos pacientes (63), mas não apresentam aumento significativo nos níveis de ALA. As causas da neuropatia periférica ainda não foram estabelecidas, mas sugere-se que possam estar relacionadas a uma depleção de heme. Outros fatores que têm contribuído para aumentar a controvérsia em relação ao papel do ALA são: i) as dificuldades em correlacionar alguns efeitos do ALA observados experimentalmente com os sintomas e as concentrações de ALA encontradas nos pacientes, ii) evidências de alta excreção de ALA em alguns pacientes assintomáticos e iii) a inexistência de sinais clínicos de disfunção neurológica após a administração de ALA a voluntários saudáveis (16). Em relação a este último aspecto, convém mencionar que a administração breve de ALA em condições nas quais a biossíntese do grupo heme não está alterada provavelmente não reflete o aumento crônico de ALA observado nas porfirias.

Conclusões

Apesar das evidências recentes de que a neuropatia periférica observada em pacientes com porfirias agudas não estaria relacionada a um aumento na concentração de ALA nos tecidos, parece-nos muito simplista atribuir todos os sintomas neurológicos destas desordens a uma depleção de heme hepático. Isso fica evidente se compararmos os sintomas clínicos e o perfil bioquímico das porfirias agudas hepáticas com a porfiria cutânea tardia, uma porfiria hepática não-aguda. A porfiria cutânea tardia dos tipos I e III se caracteriza por uma deficiência apenas na enzima uroporfirinogênio descarboxilase hepática, sem alteração na atividade da enzima eritrocitária (8). Nesta doença, as crises caracterizadas por fotossensibilidade, são induzidas por agentes porfirínicos que provocam uma depleção do heme hepático, mas os pacientes não apresentam aumentos na excreção urinária de ALA, nem sintomas neurológicos (8).

Considerando os trabalhos desenvolvidos por nosso grupo, bem como diversas evidências da literatura, discutidas acima, nos parece razoável propor que as disfunções neurológicas características das porfirias agudas resultam de mecanismos múltiplos que devem operar paralelamente ou em seqüência, provavelmente influenciando uns aos outros.

Parece claro que o ALA está envolvido em alguns aspectos da patogênese, especialmente na redução dos níveis plasmáticos de melatonina observada nos pacientes (54,55), o que poderia estar relacionado com o caráter intermitente e cíclico das crises de porfiria, bem como com algumas das alterações psicológicas observadas na fase prodrômica (insônia, depressão, alterações emocionais). Também tem sido sugerido que efeitos oxidantes do ALA no DNA (64,65), poderiam explicar a maior suscetibilidade dos pacientes com porfiria ao desenvolvimento de carcinomas hepáticos (59,60,61). Podemos propor que os efeitos excitatórios do ALA estejam envolvidos nas convulsões apresentadas pelos pacientes com porfiria. No entanto, é provável que o envolvimento de mecanismos glutamatérgicos seja limitado, uma vez que os pacientes apresentam poucas lesões neurológicas permanentes, e elas não apresentam muita semelhança com lesões excitotóxicas.

Agradecimentos. Financiamento CNPq (463703/00-6) e FAPERGS (00/1716-8). CAP foi bolsista de iniciação científica da FAPERGS (03/2000 a 02/2001). TE é bolsista pesquisadora do CNPq (processo 520678/00-1).

Referências

1. Sassa S, Kappas A. Molecular aspects of the inherited porphyrias. *J Int Med* 2000;247:169-78.
2. Rocha JBT, Pereira ME, Emanuelli T, Christofari RS, Souza DO. Effects of mercury chloride and lead acetate treatment during the second stage of rapid postnatal brain growth on ALA-D activity in brain, liver, kidney and blood of suckling rats. *Toxicology* 1995;100:27-37.

3. Rocha JBT, Rocha, LK, Emanuelli T, Pereira ME. Effect of mercuric chloride and lead acetate treatment during the second stage of rapid postnatal brain growth on the behavioral response to chlorpromazine and on d-ALA-D activity in weaning rats. *Toxicol Lett* 2001;125:143-50.
4. Rocha JBT, Freitas AJ, Marquez MB, Pereira ME, Emanuelli T, Souza DO. Effects of methylmercury exposure during the second stage of rapid postnatal brain growth on delta-aminolevulinate dehydratase (E.C. 4.2.1.24) of suckling rats. *Braz J Med Biol Res* 1993;26:1077-83.
5. Emanuelli T, Rocha JBT, Pereira ME, Porciúncula LO, Souza DO. Effects of mercuric chloride intoxication and 2,3-dimercaptopropanol (BAL) treatment on delta-aminolevulinate dehydratase from brain, kidney and liver of adult mice. *Pharmacol Toxicol* 1996;79:136-43.
6. Barbosa NBV, Rocha JBT, Zeni G, Emanuelli T, Beque MC, Braga AL. Effect of organic forms of selenium on delta-aminolevulinate dehydratase from liver, kidney and brain of adult rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998;149:243-53.
7. Krijt J, Stranska P, Maruna P, Vokurka M, Sanitrac J. Herbicide-induced experimental variegate porphyria in mice: tissue porphyrinogen accumulation and response to porphyrinogenic drugs. *Can J Physiol Pharmacol* 1997;75:1181-7.
8. Kappas A, Sassa S, Galbraith RA, Nordmann Y. The porphyrias. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly inherited disease. 7th ed. New York: McGraw Hill; 1995. Pp. 2103-60.
9. Sassa S. Hematologic aspects of the porphyrias. *Int J Hematol* 2000;71:1-17.
10. Grandchamp B. Acute intermittent porphyria. *Semin Liver Dis* 1998;18:17-24.
11. Martásek P. Hereditary coproporphyrin. *Semin Liver Dis* 1998;18:25-32.
12. Kirsch RE, Meissner PN, Hift RJ. Variegate porphyria. *Semin Liver Dis* 1998;18:33-41.
13. Gross U, Sassa S, Jacob K, et al. 5-Aminolevulinic acid dehydratase deficiency porphyria: a twenty-year clinical and biochemical follow-up. *Clin Chem* 1998;44:1892-6.
14. Sassa S. ALAD porphyria. *Semin Liver Dis* 1998;18:95-101.
15. Moore MR. Biochemistry of porphyrias. *Int J Biochem* 1993;25:1353-68.
16. Meyer UA, Schurmans MM, Lindberg RLP. Acute porphyrias: pathogenesis of neurological manifestations. *Semin Liver Dis* 1998;18:43-52.
17. Blom H, Andersson C, Olofsson B -O, Bjerle P, Wiklund U, Lithner F. Assessment of autonomic nerve function in acute intermittent porphyria; a study based on spectral analysis of heart rate variability. *J Int Med* 1996;240:73-9.
18. Ridley A. The neuropathy of acute intermittent porphyria. *Q J Med* 1969;38:307-33.
19. Mustajoki P, Seppäläinen AM. Neuropathy in latent hereditary hepatic porphyria. *Brit Med J* 1975;2:310-2.
20. Yeung Laiwah AC, MacPhee GJA, Boyle P, Moore MR, Goldberg A. Autonomic neuropathy in acute intermittent porphyria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:1025-30.
21. Santosh PJ, Malhotra S. Varied psychiatric manifestations of acute intermittent porphyria. *Biol Psychiatry* 1994;36:744-7.
22. Burgoyne K, Swartz R, Ananth J. Porphyria: reexamination of psychiatric implications. *Psychother Psychosom* 1995;64:121-30.
23. Bylesjö I, Forsgren L, Lithner F, Boman K. Epidemiology and clinical characteristics of seizures in patients with acute intermittent porphyria. *Epilepsia* 1996;37:230-5.
24. Elder GH, Hift RJ, Meissner PN. The acute porphyrias. *Lancet* 1997;349:1613-7.
25. Tishler PV, Woodward B, O'Connor J, et al. High prevalence of intermittent acute porphyria in a psychiatric patient population. *Am J Psychiatry* 1985;142:1430-6.
26. Moore MR. International review of drugs in acute porphyria. *Int J Biochem* 1980;12:1089-97.
27. Moore MR. Laboratory investigation of disturbances of porphyrin metabolism. BMA, London (UK): Association of Clinical Pathologists, Broadsheet 109; 1983.
28. De Matteis, F. Toxicological aspects of liver heme biosynthesis. *Semin Hematol* 1988;25:321-9.
29. Meissner PN, Moore MR, Deybach J-C. Drugs and porphyria. *Mol Aspects Med* 1990;11:113-23.
30. Piper WN. Role of heme in endocrine function. *Semin Hematol* 1988;25:330-5.
31. Lip GYH, McColl KEL, Goldberg A, Moore MR. Smoking and recurrent attacks of acute intermittent porphyria. *Br Med J* 1991;302:507-8.
32. McColl KEL, Wallace AM, Moore MR, Thompson GG, Goldberg A. Alterations in heme biosynthesis during the human menstrual cycle: studies with normal subjects and patients with latent and active, acute intermittent porphyria. *Clin Sci* 1982;62:409-20.

33. Watson CJ. Hematin and porphyria [editorial]. *N Engl J Med* 1975;209:605-7.
34. Price JM, Brown RR, Peters HA. Tryptophan metabolism in porphyria, schizophrenia and a variety of neurologic and psychiatric diseases. *Neurology* 1959;7:456-68.
35. Smith B, Prockop DJ. Central nervous system effects of ingestion of L-tryptophan by normal subjects. *N Engl J Med* 1962;276:1338-41.
36. Hosobuchi Y. Tryptophan reversal of tolerance to analgesia induced by central gray stimulation. *Lancet* 1978;2:47.
37. Litman DA, Correia MA. L-tryptophan: A common denominator of biochemical and neurological events of acute hepatic porphyria. *Science* 1983;22:1031-3.
38. Litman DA, Correia MA. Elevated brain tryptophan and enhanced 5-hydroxytryptamine turnover in acute hepatic heme deficiency: Clinical implications. *J Pharmacol Exp Ther* 1985;232:337-45.
39. Sassa S, Kappas A. Hereditary tyrosinemia and the heme biosynthetic pathway. *J Clin Invest* 1983;71:625-34.
40. Sakai T, Morita Y. d-Aminolevulinic acid in plasma or whole blood as a sensitive indicator of lead effects, and its relation to the other heme-related parameters. *Int Arch Occup Environ Health* 1996;68:126-32.
41. Mitchell GA, Lambert M, Tanguay RM. Hypertyrosinemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic bases of inherited disease*. New York: McGraw Hill; 1995. Pp. 1077-106.
42. Klaassen CD. Heavy metals and heavy-metal antagonists. In: Wonsiewics MJ, McCurdy P. *The pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill; 1996. Pp. 1649-71.
43. Brennan MJW, Cantrill RC. The effect of delta-aminolevulinic acid on the uptake and efflux of amino acid neurotransmitters in rat brain synaptosomes. *J Neurochem* 1979;33:721-5.
44. Brennan MJW, Cantrill RC. Delta-aminolevulinic acid is a potent agonist for GABA autoreceptors. *Nature (London)* 1979;280:514-5.
45. Bryson SJ, Cutler MG, Moore MR. Picrotoxin antagonizes responses to d-aminolevulinic acid in rat jejunum and uterus. *Br J Pharmacol* 1988;95(Suppl):736.
46. Cutler MG, Turner JM, Moore MR. A comparative study of the effects of delta-aminolaevulinic acid and the GABA_A agonist muscimol, in rat jejunal preparations. *Pharmacol Toxicol* 1991;69:52-5.
47. Emanuelli T, Pagel FW, Alves LB, Regner A, Souza DO. 5-Aminolevulinic acid inhibits [³H]muscimol binding to human and rat brain synaptic membranes. *Neurochem Res* 2001;26:101-5.
48. Russell VA, Lamm MCL, Taljaard JJF. Inhibition of Na⁺,K⁺-ATPase activity by d-aminolevulinic acid. *Neurochem Res* 1983;8:1407-15.
49. Emanuelli T, Pagel FW, Alves LB, Regner A, Souza DO. Inhibition of adenylate cyclase activity by 5-aminolevulinic acid in rat and human brain. *Neurochem Int* 2001;38:213-8.
50. Emanuelli T, Prauchner CA, Dacanal J, et al. Intraestriatal administration of 5-aminolevulinic acid induces convulsions and body asymmetry through glutamatergic mechanisms. *Brain Res* 2000;868:88-94.
51. Kosower NS, Rock RA. Seizures in experimental porphyria. *Nature* 1968;217:565-7.
52. Edwards SR, Shanley BC, Reynoldson JA. Neuropharmacology of delta-aminolaevulinic acid 1. Effect of acute administration in rodents. *Neuropharmacology* 1984;23:477-81.
53. Edwards SR, Shanley BC, Reynoldson, JA. Neuropharmacology of delta-aminolaevulinic acid 1. Effect of acute administration in rodents. *Neurosci Lett* 1984;50:169-73.
54. Puy H, Deybach JC, Beaudry P, Callebert J, Touitou Y, Nordmann Y. Decreased nocturnal plasma melatonin levels in patients with recurrent acute intermittent porphyria attacks. *Life Sci* 1993;53:621-7.
55. Puy H, Deybach JC, Bogdan A, et al. Increased d-aminolevulinic acid and decreased pineal melatonin production: a common event in acute porphyria studies in the rat. *J Clin Invest* 1996;97:104-10.
56. Pereira B, Curi R, Kokubun E, Bechara EJH. 5-Aminolevulinic acid-induced alterations of oxidative metabolism in sedentary and exercise-trained rats. *J Appl Physiol* 1992;72:226-30.
57. Demasi M, Penatti CAA, Roberto D, Bechara EJH. The prooxidant effect of 5-aminolevulinic acid in the brain tissue of rats: implications in neuropsychiatric manifestations in porphyrias. *Free Radical Biol Med* 1996;20:291-9.

58. Bechara EJH, Medeiros MHG, Monteiro HP, et al. A free radical hypothesis of lead poisoning and inborn porphyrias associated with 5-aminolevulinic acid overload. *Química Nova* 1993;16:385-92.
59. Kauppinen R, Mustajoki P. Acute hepatic porphyria and hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 1988;57:117-20.
60. Gubler JG, Bargetzi MJ, Meyer UA. Primary liver carcinoma in two sisters with acute intermittent porphyria. *Am J Med* 1990;89:540-1.
61. Thunnissen PL, Meyer J, Koning RW. Acute intermittent porphyria primary liver-cell carcinoma. *Neth J Med* 1991;38:171-4.
62. Rocha MEM, Bandy B, Costa CA, Barros MP, Pinto AMP, Bechara EJH. Iron mobilization by succinylacetone methyl ester in rats. A model study for hereditary tyrosinemia and porphyrias characterized by 5-aminolevulinic acid overload. *Free Rad Res* 2000;32:343-53.
63. Lindberg RLP, Martini R, Baumgartner M, et al. Motor neuropathy in porphobilinogen deaminase-deficient mice imitates the peripheral neuropathy of human porphyria. *J Clin Invest* 1999;103:1127-34.
64. Fraga CG, Onuki J, Lucesoli F, Bechara EJH, Di Mascio P. 5-Aminolevulinic acid mediates the in vivo and in vitro formation of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in DNA. *Carcinogenesis* 1994;15:2241-4.
65. Onuki J, Medeiros MHG, Bechara EJH, Di Mascio P. 5-Aminolevulinic acid induces single-strand breaks in plasmid pBR322 DNA in the presence of Fe²⁺ ions. *Biochem Biophys Acta* 1993;1225:259-63.

Obstáculos e desafios atuais da saúde pública no Brasil

Rosângela M. M. Cotta¹, María M. M. Suárez-Varela²,
José S. Cotta Filho³, Agustín L. González⁴, Jose Antonio D. Ricós⁵,
Enrique Ramon Real⁵, Salvador F. Claver⁶

O presente trabalho desenvolve uma reflexão crítica sobre o processo de implementação do Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil, analisando as dificuldades, dilemas, debilidades e desafios a que tem de fazer frente este sistema. Além disso, o artigo discute seus pontos fortes, assinalando as perspectivas de futuro e possíveis vias e estratégias de solução dos problemas, tendo como referência a consolidação de uma sociedade democrática.

Unitermos: Sistema sanitário; política de saúde; Sistema Único de Saúde; desafios e estratégias.

Current obstacles and challenges to public health in Brazil

The present work proposes a critical reflection concerning the process of implementation of the Brazilian Unified Health System (SUS), by analyzing the difficulties, dilemmas, weaknesses and challenges faced by the system. In addition, we discuss the positive aspects of the SUS, its future prospects and possible directions and problem-solving strategies, having as a reference the consolidation of a democratic society.

Key words: Health systems; health care policy; Unified Health System; challenges and strategies.

Revista HCPA 2002;22(1):25-32

¹ Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Valencia, Espanha, e Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa, Brasil, Unidad de Investigación Clínico-Epidemiológica del Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, Espanha. Correspondência: Universidad de Valencia, Facultad de Farmacia, Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Unidad de Salud Pública, Higiene y Sanidad Ambiental, Av. Vicent Andrés Estellés s/n, 46100, Burjasot, Valencia, Espanha. Fone: +96-363-98-41; e-mail : rosangelaminardi@hotmail.com

² Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Valencia, e Unidad de Investigación Clínico-Epidemiológica, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, Espanha; European Union (EU) Development of Coordinated Research on Prevention Care and Health Systems.

³ Departamento de Medicina, Universidad de Valencia, Espanha.

⁴ Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, e Unidad de Higiene, Salud Pública y Sanidad Ambiental, Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia; e Unidad de Investigación Clínico-Epidemiológica del Hospital Universitario Dr. Peset, Espanha.

⁵ Unidad de Hospitalización a Domicilio, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, Espanha.

⁶ Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Valencia.

Introdução

A saúde como bem fundamental e essencial, indiscutivelmente um dos pilares básicos do estado de bem-estar, foi reconhecida constitucionalmente, a partir da década de 1970 e no curso da década de 1980, na maioria dos países ocidentais desenvolvidos e em desenvolvimento do mundo. Estabelecer uma sociedade democrática avançada e assegurar a todos os cidadãos uma qualidade de vida digna estão entre os objetivos da constituição brasileira de 1988 (1). Mais especificamente com relação ao campo da saúde, as diretrizes para alcançar esses objetivos estão contempladas em diferentes artigos constitucionais e nas leis e normas complementares¹, marcos legais que aprofundam nos aspectos sociais e materiais os pressupostos democráticos (2,3).

O Sistema Único de Saúde (SUS) se fundamenta em uma concepção social democrática de direito à proteção da saúde. Tal concepção cria um sistema sanitário público, dirigido à conquista da equidade, com financiamento e provisão pública dos serviços (em que pese deixar aberta a participação dos serviços privados), e estabelece o direito igualitário de acesso às ações e serviços de saúde a todos os cidadãos (4,5). Desde essa perspectiva, é importante destacar que o SUS se configura como um sistema sanitário baseado no Estado, em contraposição aos sistemas baseados nos mecanismos de mercado (6,7). Assim, o sistema sanitário brasileiro participa, junto com os demais países que sofreram reformas, das três crises do estado de bem-estar descritas por Rosanvallon (9): legitimidade, eficácia e eficiência. Essas crises transcendem o marco setorial das distintas prestações e serviços oferecidos pelo Estado, pois a própria estabilidade dos sistemas democráticos depende não só de sua legitimação ante os cidadãos mas, também, de sua eficácia, já que nas democracias pluralistas os membros da sociedade concedem poder

político à autoridade para conseguir a satisfação de seus interesses materiais e ideais (5,8).

Na atualidade, nos encontramos diante da necessidade de fazer frente aos problemas que se interpõem no caminho do pleno desenvolvimento do modelo estabelecido pelo SUS, cujos pilares básicos devem estar entre os princípios fundamentais de cobertura universal e eqüitativa, de integração das atividades preventivas e assistenciais e de sua tendência a financiar-se através dos impostos públicos. Nesse sentido, muitos estudos (5,6, 8,10,11) ressaltam que a saúde pública apresenta uma série de debilidades, no caso do Brasil principalmente a falta de consenso sobre suas funções básicas; a indefinição, diante a população, das suas responsabilidades; a necessidade de se realizar reformas nas estruturas territoriais; a necessidade de incorporar novos modelos de gestão de processo, tanto no que se refere a incorporação de inovações no modelo assistencial, quanto à necessidade de uma efetiva revisão e reestruturação da atenção primária; a dificuldade de evidenciar seus resultados; a escassa utilização de ferramentas de gestão; o reduzido orçamento e a adequada alocação dos recursos; a pouca utilização de decisões baseadas na evidência científica e a escassa capacitação profissional.

No presente artigo, pretende-se analisar a situação atual, possibilidades e futuro do sistema sanitário brasileiro enquanto realidade social em constante transformação, tomando como termo de comparação experiências internacionais e investigações empíricas destacadas na literatura nacional. Nesse sentido, é objetivo do presente trabalho fazer uma reflexão crítica sobre o processo de implementação do SUS, analisando dificuldades, impasses, debilidades e desafios a que deve fazer frente, assim como as perspectivas de futuro, seus pontos fortes e possíveis vias e estratégias de solução dos problemas que se apresentam, desde a perspectiva de aprofundamento de uma sociedade democrática.

¹ A constituição federal brasileira de 1988, em seus artigos 196, 197 e 198, incorporou as propostas originais da reforma sanitária, sintetizadas na VIII Conferência Nacional de Saúde (1986), na forma do Sistema Único de Saúde (SUS). As leis 8.080/90 e 8.142/90 (Leis Orgânicas da Saúde) regulamentam o disposto na constituição federal. As normas de operações básicas (NOB/93 e NOB/96) organizam e definem como a reforma do setor saúde deve ser conduzida.

A saúde pública no presente

Estudos a partir de bases empíricas (2,3,9) e teóricas (10-12) demonstraram que, de todas as características do projeto sanitário que a agenda de reforma do setor saúde buscava instituir, foi a descentralização a que com certeza mais sucessos conseguiu alcançar. Sem entrar no mérito (desde os pontos de vista político e/ou econômico) do maior sucesso da descentralização quando comparada às outras diretrizes do SUS, é consenso entre os diferentes atores sociais a necessidade de proceder à transformação e reorganização do sistema sanitário. Talvez a principal justificativa seja a permanente luta travada contra o sistema tradicional de gestão, caracterizado pela excessiva centralização e pela rigidez administrativa e burocrática, que sempre gera importantes bolsas de ineficiência e produz insatisfação dos usuários e desmotivação dos profissionais.

A partir dessa perspectiva, o que almeja o processo de descentralização da gestão do SUS, sobre o que existe um claro respaldo político e social, é a busca da eficiência, a satisfação dos usuários e dos profissionais e, em definitivo, a viabilidade do próprio sistema sanitário público. Em síntese, pode-se dizer que o exercício da gestão descentralizada do SUS, seguindo os modelos das reformas que emergiram nos anos 1990 (na maioria dos países onde os sistemas de saúde são majoritariamente públicos), coloca em destaque os principais campos de atuação da saúde pública, que são: 1) participar ativamente na reordenação e reorganização das prestações de serviços sanitários e na avaliação do estado de saúde da população; e 2) colaborar na definição e avaliação dos indicadores de qualidade de serviços, na coordenação e integração do sistema e na avaliação da organização, gestão e provisão dos serviços com o consecutivo controle dos gastos sanitários (13).

Entretanto, para que se possa avançar em um projeto de sistema sanitário mais moderno e efetivo, pensado como uma realidade em evolução e constante transformação, é necessário que as debilidades e pontos fracos das secretarias de saúde (em seus diferentes níveis) sejam enfrentados na forma de organização dos serviços sanitários e na municipalização das

ações e serviços de saúde. Alguns informes e estudos (13-17) destacam os pontos críticos dos sistemas sanitários da atualidade, que são características do sistema sanitário brasileiro. O primeiro de tais pontos críticos é o problema da integralidade, integração e coordenação das ações, serviços e sistemas de saúde. Em teoria, o sistema deveria ser coordenado; a atenção primária seria a porta de entrada no sistema e deveria solucionar a maior parte dos problemas de saúde da população. Porém, a prática destoa muito desse esquema ideal. Com matizes locais, o problema se estende a praticamente todos os municípios e estados e, seguramente, não está solucionado em nenhum lugar. Trata-se de um tema tão importante que se pode dizer que nenhuma reforma é possível sem uma adequada integração entre os níveis sanitários, isto é, entre a assistência clínica hospitalar e a realizada pela atenção primária. Na prática, a integralidade das ações de saúde e as interações entre indivíduos, atores sociais e profissionais no trabalho em equipe infelizmente ainda está longe de ser alcançada.

Um segundo ponto é a escassa utilização de ferramentas de gestão, como, por exemplo, os contratos-programa (contratos de equipes de profissionais para atuar especificamente em determinados projetos e programas de saúde, comum nos países europeus), o planejamento estratégico por objetivos, a normatização de procedimentos, a informatização, os sistemas de informações adequados, etc. Além disso, existe pouca utilização de decisões baseadas em evidências científicas (18,19). O que se observa, na prática, é que, em geral, os problemas a que a saúde pública tem de fazer frente não são considerados prioritários nas investigações. Por outro lado, os problemas surgidos nos últimos anos no âmbito da saúde pública colocaram em evidência as discrepâncias e variabilidades na tomada de decisões, as quais deveriam deixar de existir mediante definições de critérios, adoções de acordos e de consensos. Nem sempre se pode medir a diminuição de riscos com valores quantitativos que facilitem a comparação. Tampouco se podem analisar as vantagens dos investimentos em atividades de saúde pública em comparação a outros investimentos, por exemplo em infra-estruturas educativas e sociais. Além disso, muitas vezes se trabalha para a diminuição de riscos sem conhecer nem

poder medir o impacto direto de cada atividade sobre a frequência de apresentação desses mesmos riscos (12).

Um quarto ponto é a escassa capacitação dos profissionais de saúde, especialmente no que se refere à inadequada formação dos profissionais para exercer uma medicina de médico de família – falta o reconhecimento dessa medicina enquanto especialidade médica, através de oferta de residências e/ou mestrados profissionalizantes. Na maioria dos países da Europa, isso se encontra bem estruturado, e o médico de família é uma especialidade reconhecida e muito difundida (2,29). Também é importante destacar a incorporação do profissional à administração. Uma porcentagem importante dos profissionais que se dedicam a trabalhar na administração sanitária e nos programas de saúde de família o faz porque não pôde ascender a postos de trabalhos clínicos e/ou não se sente satisfeito e bem remunerado em tais postos. Não raro, esses profissionais não são capacitados ou treinados profissionalmente para exercer trabalho clínico, o que acarreta uma conseqüente desilusão por sua atividade (13,25).

Existe, ainda, a necessidade de implantar protocolos de derivação – incluindo protocolos de condutas profissionais de promoção e proteção da saúde, diagnósticos, tratamentos, exames laboratoriais básicos e encaminhamentos – em consenso com gestores e profissionais da atenção primária, especializada e hospitalar, de forma progressiva, junto com um amplo catálogo de exames analíticos e de diagnósticos, que deveriam ser de acesso direto para todos os profissionais que fossem tratar do paciente, especialmente para o médico de família e/ou de atenção primária. É importante destacar que estudos realizados pelo Ministério de Saúde da Espanha (18,22), demonstraram que, na prática, a implantação de um protocolo adequado de derivação permite um acompanhamento mais eficaz do paciente que, ao conseguir a máxima capacidade de resolução dos problemas de saúde, consegue, pela primeira vez, frear a até então inexorável tendência a depender cada vez mais de especialistas.

Entre os três últimos pontos está a falta de indicadores padronizados de qualidade que permitam comparar um serviço com o outro,

uma instituição com outra e uma secretaria de saúde com outras; além disso, o principal modelo de gestão ainda continua sendo o da administração burocrática, centrada na noção de que se deve realizar um número determinado de tarefas (a partir da perspectiva da produção direta das atividades e ações). Não se pergunta o porquê e nem o para quê, e muito menos se questiona se os objetivos estão sendo alcançados. O último ponto é a escassa participação efetiva da população junto aos conselhos de saúde (na formulação, planejamento, gestão, execução e avaliação das políticas de saúde), principalmente nos municípios menores e mais isolados. Não se pode esquecer que o principal interessado em que o SUS realmente funcione (dentro dos princípios almejados pelo movimento sanitário) é o cidadão. Nesse sentido, tudo é inútil se não existe a necessária implicação dos cidadãos.

Em contrapartida, é necessário que se destaque que o SUS conta com importantes avanços e pontos fortes, não somente no que se refere ao combate à morbimortalidade. Dentre eles, sua maior capacidade de lutar contra as enfermidades transmissíveis e a diminuição da mortalidade infantil em geral; uma crescente capacitação e compromisso dos profissionais de saúde pública e dos gestores locais, detentores do conhecimento da metodologia de avaliação e determinação de necessidades; uma clara visão comunitária e de conjunto do sistema frente a visões bem mais parciais e muitas vezes distorcidas de quem está em nível estadual e federal.

A saúde pública no futuro: desafios e estratégias

Um dos maiores problemas delineados pela reforma, e que ainda hoje se faz presente, é a conseqüente caracterização, delimitação, identidade e importância dos serviços assistenciais, principalmente os hospitalares, frente a uma pobre definição dos serviços de saúde pública.

Dentro desse contexto, para completar o desenvolvimento do modelo sanitário no âmbito das ações de saúde pública, é preciso seguir avançando no processo de descentralização, com a conseqüente definição e transferência de competências no âmbito das secretarias municipais de saúde. Outro aspecto importante se refere à necessidade de aprofundar o

desenvolvimento das competências das secretarias estaduais de saúde, como a responsabilidade pela coordenação, elaboração de protocolos comuns de atuação e derivação, e/ou priorização de programas (13,23). Outro tema em pauta na atualidade, desde a perspectiva das atuais propostas de reformas setoriais que enfrentam os sistemas de saúde no mundo, é a necessidade de modernização da organização da saúde pública.

Sem entrar no mérito e ideologias ligadas ao tema da modernização da saúde pública (neste momento), não se pode negar que a administração sanitária, no que diz respeito às agências responsáveis pelas ações e serviços de saúde em atenção primária, quando comparadas às que seguramente estão se dando nos serviços especializados, não têm se beneficiado do impulso inovador em seu desenho e gestão nos últimos anos. Destaca-se o fato de que a atenção primária requer uma revisão no sentido de melhorar sua qualidade e eficiência.

Nesse sentido, deve-se ressaltar que, no Brasil, o primeiro passo já está dado. As reformas na atenção à saúde introduzidas a partir do final da década de 1990, baseadas principalmente nos programas de agentes comunitários de saúde (PACS) e no programa de saúde da família (PSF), têm provocado importantes mudanças, não só no que se refere à atenção primária, quanto no que se refere ao modelo assistencial. Na verdade, tais reformas vêm provocando importantes alterações nas formas de organização dos serviços, nas modalidades de alocação dos recursos e nas formas de remunerações das ações de saúde (24).

Não obstante, torna-se imprescindível que se introduzam outras reformas no sentido de modernizar a saúde pública e lograr levar adiante o tão sonhado projeto de um sistema sanitário mais moderno e efetivo. Assim, as reformas nesse campo, com base nas experiências internacionais e nacionais (ainda que poucas, isoladas e dependentes de vontade política dos gestores no poder, mas que podem funcionar como modelos), devem passar por:

- Como ponto de partida, uma definição do modelo de saúde pública;
- Introdução de reformas das estruturas territoriais, que, na verdade, não evoluíram com o tempo, e precisam se adaptar às mudanças

de organização dos sistemas sanitários e dos hábitos e costumes da população. É preciso fomentar urgentemente a redistribuição e a incorporação de áreas e zonas de saúde. Um modelo interessante a ser seguido é o estabelecido por alguns países europeus, onde o conceito de distrito desaparece e se unifica o mapa sanitário em áreas e zonas de saúde (25). Efetivamente se estabelece a área de saúde como eixo fundamental sobre o qual gira o sistema sanitário, sendo também o marco de referência no qual concretamente se implementam princípios como os de coordenação e integração dos recursos, serviços e atividades. Define-se área de saúde como a demarcação geográfica e populacional onde se leva a cabo a planificação, programação, gestão e coordenação da atenção à saúde dos indivíduos e da coletividade que abarca (26,27,28). Por outro lado, a ordenação sanitária do território compreende tanto a assistência primária quanto a hospitalar (18). Cada área está vinculada ou dispõe de pelo menos um hospital geral de referência, com os serviços necessários para atender a população compreendida dentro de seus limites territoriais, tendo em conta sua estrutura e os problemas de saúde da mesma (26,29). Na sua delimitação devem ser considerados os fatores geográficos, socioeconômicos, demográficos, laborais, epidemiológicos, culturais, climatológicos, de via e meios de comunicação, assim como as instalações sanitárias existentes, e, a partir desses dados, se estabelece o mapa sanitário de cada área e zona de saúde (26,30,31).

- Investimento efetivo na formação de recursos humanos (16), onde o principal objetivo deve ser o envolvimento dos profissionais sanitários e a profissionalização dos gestores (para que a permanência destes em seus postos de trabalho não dependa da tendência política e sim de sua capacidade técnica e profissional, além da idoneidade frente a organização). Reorganizar as equipes de trabalho, principalmente aquelas responsáveis pelo programa de saúde de família (enquanto instrumento de reforma do SUS), fomentando a interdisciplinaridade e intersetorialidade entre equipes de um mesmo nível de atenção à saúde e entre a atenção primária e atenção hospitalar.
- Reforma do processo atual incorporando novos modelos de gestão de processos (tendo em conta as modernas tendências mundiais),

buscando, além da tão almejada eficácia e eficiência, também a equidade e universalização, mediante a aplicação de novas tecnologias e ferramentas de informação. Enquanto inovação assistencial, deve-se potencializar as alternativas à hospitalização, cujos objetivos mais importantes são: procurar afastar, pelo menor tempo possível, o paciente de seu entorno familiar e social (envolvendo e responsabilizando a família, o paciente e o profissional pelo tratamento), evitar submeter o paciente a uma internação hospitalar desnecessária, e permitir às organizações sanitárias a realização mais adequada e racional da totalidade de seus recursos. Para ilustrar, destacam-se: os programas de hospitalização domiciliar (iniciados timidamente no Brasil com atividades isoladas em cidades como Belo Horizonte, Pelotas e Londrina), hospital dia (o paciente que necessita de um tratamento especial permanece internado em jornadas de manhã, tarde ou todo o dia, nunca chegando a passar a noite no hospital), curta instância (modalidade de assistência que se aplica ao paciente que necessita hospitalização inferior a 72 horas), cirurgia ambulatorial importante (modalidade de cirurgia multidisciplinar em que o paciente não necessita passar nenhuma noite no hospital), etc. Por outro lado, também os centros e ambulatórios de atenção primária requerem uma profunda revisão e reestruturação, objetivando, entre outras coisas, rentabilizar suas instalações, atividades e recursos humanos. Um bom início seria a instituição de uma medicina de família (20,25), com o reconhecimento (entre outros, formal) da especialidade do médico de família (ou, como é chamado em alguns países, médico de cabeceira). O médico de família, além de evitar que o paciente se transforme em um verdadeiro andarilho (que vai de instituição em instituição, de profissional em profissional, em busca de uma solução definitiva para o problema que o aflige), economizando os escassos recursos destinados à saúde, é o profissional aglutinador, aquele que tem uma visão global do paciente e do tratamento. Dentro de um projeto sanitário moderno e efetivo, é o profissional que tem a função e capacidade de guiar o paciente através da intricada organização sanitária (coordenando exames, indicando tratamento, encaminhando e informando os especialistas).

- Estabelecimento de mecanismos que potencializem os conselhos municipais da saúde (CMS) tornando-os representativos de sociedade civil, visando o necessário envolvimento dos cidadãos nas decisões e assegurando a qualidade de um produto final tão peculiar e de tanta repercussão social como é a atenção à saúde.

Saúde pública e novos modelos de gestão: uma relação perigosa

Na última década, a contenção dos custos começou a prevalecer como objetivo de gestão. Atualmente, o marco geral delinea para os sistemas sanitários uma evolução em harmonia com os outros setores produtivos e de serviços: ser mais competitivo e atingir objetivos de eficiência que possam legitimar qualquer outra alternativa (32,33). Mais especificamente, na área da saúde, de acordo com Almeida (34), esse processo tem-se traduzido na formulação de uma agenda pós-welfare, bastante sintonizada com o amplo movimento mundial de reforma do Estado, o que tem provocado uma mudança significativa na arena política setorial, levando a um forte questionamento na forma de organização e desempenho das funções dos serviços sanitários vigentes até então.

Estudos realizados por Elola et al. (8) e Almeida (34) demonstram que as reformas impulsionadas (ou propostas) tratam de alcançar simultaneamente três objetivos, os quais, em princípio, podem parecer contraditórios: controlar os custos da assistência médica e torná-los mais eficientes, ou seja, fazer com que obtenham a melhor relação entre os recursos consumidos e os resultados obtidos; tornar os serviços sanitários públicos mais sensíveis às demandas de seus usuários, aumentando a participação financeira do usuário no custeio dos serviços que utiliza (sejam públicos ou privados); e reestruturar a relação público-privado a partir da transferência operativa e financeira de atividades e responsabilidades.

Em todo o mundo, tem prosperado a idéia de separação das funções de financiamento e execução das ações e serviços de saúde, ou seja, a separação do planejamento da gestão e do financiamento da provisão (35,36). Por outro lado, mesmo sendo objeto de várias

críticas, a tendência a introduzir mecanismos competitivos na alocação de recursos financeiros tem sido incorporada com uma rapidez impressionante. Atrás do discurso da busca da eficiência e da viabilidade do próprio sistema público, se observa um radicalismo nos processos de reformas do setor de saúde e uma tendência a considerar a abertura da saúde pública a novos modelos de gestão, como uma fórmula salvadora e inquestionável.

Assim, sob o pretexto da busca da eficácia na gestão dos centros públicos e da necessidade de modernizar a organização e a gestão interna do sistema sanitário, emergem as diferentes entidades autônomas de gestão (consórcios, fundações, empresas públicas, sociedades anônimas de capital público e outras entidades dotadas de personalidade jurídica), que tratam de introduzir medidas próprias da empresa em serviços públicos essenciais, não privatizáveis, como é o caso da saúde (37-39). Assume-se como correta (quase sem questionar) a premissa de que os serviços sanitários são caros e ineficientes, e, a partir daí, inicia-se uma corrida por mudar as fórmulas de gestão e provisão dos serviços, partindo-se do princípio de que a gestão pública é intrinsecamente ineficiente.

De acordo com Robles et al. (38), o problema surge quando o debate é focado em questões que, embora reais (como as fórmulas de gestão e a eficiência), não são centrais, deixando de fazer alusão não só a aspectos chave, como o financiamento e o direito à proteção à saúde e assistência sanitária, mas também à necessidade de que se faça uma avaliação mais rigorosa das experiências empreendidas. Isso nos coloca, no momento de avaliar e comparar distintos modelos e experiências de gestão, diante da não rara inconsistência dos métodos utilizados (40).

Para Almeida (34), devido ao radicalismo e/ou alto grau de experimentalismo com que os processos de reformas vêm sendo implementados na atualidade, o que se apresenta para a América Latina (e, por consequência, para o Brasil) é um grave risco de desmantelamento dos sistemas existentes, sem uma consequente garantia de qualidade, cobertura e equidade das ações e serviços de saúde, o que significaria um enorme retrocesso nas conquistas alcançadas. Não se pode esquecer que, para os países com enormes

problemas sócio-econômicos, como é o caso dos países da América Latina, tal efeito torna-se ainda mais grave, podendo levar a consequências desastrosas para o conjunto da população.

Melhorar a organização das ações e serviços sanitários em seus diferentes níveis não passa por mitigar os controles sobre a gestão, e sim por estabelecer normas de planejamento e funcionamento do conjunto de peças do sistema, o que só pode se dar em um sistema que funcione com transparência, integração e com uma maior responsabilização dos gestores e profissionais.

Em uma época na qual prevalece o discurso da redução do consumo, do mercado de referência e do aumento da competitividade, é preciso ter amplitude de visão e gerenciar. Entretanto, não se pode esquecer que o público e os direitos dos cidadãos exigem algo mais do que gerenciar recursos econômicos e mudar modos de gestão. Exigem inovar e mudar sempre, para melhorar a qualidade de vida e saúde da população.

Agradecimentos. O conteúdo deste artigo está fundamentado em pesquisas que foram financiadas pelo Conselho de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). Além disso, é parte de um esforço conjunto entre equipes de docentes e pesquisadores do Brasil e Espanha para explorar gestões inovadoras em sistemas sanitários.

Referências

1. Cretella J. Constituição Brasileira de 1988. 2ª ed. Rio de Janeiro: Forense Universitária; 1993.
2. Cotta Minardi RM, Mendes FF, Muniz JN. Descentralização das políticas públicas de saúde – do imaginário ao real. Viçosa: Editora UFV-Cebes; 1998.
3. Cotta M. RM, et al. O município e a nova lógica institucional do setor saúde: uma análise empírica do cenário local. Saúde em Debate 1999;23(53):54-62.
4. Elola Somoza FJ. Democracia y sistema sanitario. Gaceta Sanitaria 1989;3(13):472-5.
5. Elola Somoza FJ. Crisis y reforma de la asistencia pública en España. Madrid: Fondo de investigaciones sanitarias de la seguridad social; 1991.
6. Mooney G. Economics, medicine and health

- care. Brighton: Wheatsheaf Books; 1986.
7. Generalitat Valenciana, Conselleria de Sanitat i Consum. Salud y sistema sanitario (territorio, formación, inmigración). Sistema de información Argos Nº 8; 1999.
 8. Elola Somoza FJ, Nieto J, Sunyer J, Daponte A. La relación entre ideología y eficiencia de los sistemas sanitarios. Unas notas de cara a la reforma del sistema sanitario español. *Rev Administración Sanitaria* 1996;10:191-6.
 9. Rosanvallon P. Les trois crises de l'état-providence aujourd'hui. 1982;57:29-40.
 10. Saltman RBE, Figueras J. European health care reforms. Analysis of current strategies. Copenhagen: WHO/Regional Office for Europe; 1997.
 11. Abadía PF, Viñás JLA, Castellanos SP, Quintana MA. La coordinación sanitaria en el ámbito de la salud pública. *Administración Sanitaria* 1999;3(12):65-80.
 12. Segura A, Villabí JR, Mata E, de la Puente ML, Ramis-Juan O, Tresserras R. Las estructuras de salud pública en España: un panorama cambiante. *Gaceta Sanitaria* 1999;13:218-32.
 13. Otero JJG, Viñás JLA, Abadía PF. Desafios actuales de la salud pública en España. *Administración Sanitaria* 1998;11(8):33-43.
 14. O SUS no ano 2000 – a transição para uma lógica. *Boletim Informativo ABRASCO* 2000; 71.
 15. France G. Introduzione, in la sanità in trasformazione. Roma: L'assistenza Sociale - Ediesse; 1997.
 16. Alcober NC. La salud como valor social – quovadis sanidad?. *Rev Valenciana d'Estudios Autonómicos* 1999;287-30.
 17. Schraiber LB, Nemes MIB, Sala A, et al. Planejamento, gestão e avaliação em saúde: identificando problemas. *Ciência & Saúde Coletiva* 1999;4(2):221-42.
 18. Matesanz R. Integración entre niveles asistenciales. *Jano* 1999;LVI(1285):12.
 19. Rodríguez-Artejo F. La salud pública basada en la evidencia. *Gaceta Sanitaria* 1997;11:201-3.
 20. Dias MS. ¿Somos realmente médicos de familia? *Jano* 1999;LVI (1285): 31.
 21. Zurro AM. Atención primaria y hospital. *Todo Hospital* 1994;108(94):47-51.
 22. Maya MC, Mendonza G, Martínez MJR, Gómez C. El conocimiento de la actividad asistencial: ¿ otro factor profesional relacionado con la utilización? *Atención Primaria* 2000;25(7):107-17.
 23. Castellón LE. La coordinación territorial de la sanidad. *Ver Admin Sanitaria* 1997;1(4):15-9.
 24. Dal Poz MR. O programa de saúde da família é um instrumento de reforma do SUS? *Boletim Abrasco* 2000;71.
 25. Martín MS. Medicina preventiva y salud pública: ¿Donde situamos la educación para la salud?. *Medicina Preventiva* 1999;V(4):3-7.
 26. Generalitat Valenciana, Conselleria de Sanitat i Consum (GV-CSC). Estratègies de salud da la comunitat valenciana: àrees prioritàries. Valencia: CSC; 1994. (Série Pla de Salud de la Comunitat Valenciana Nº 8.)
 27. Generalitat Valenciana, Conselleria de Sanitat i Consum (GV-CSC). Hospitalización a domicilio, sistema de información. Valencia: CSC; 1996.
 28. Pueyo DC. Criterios de territorialización hospitalaria. *Todo Hospital* 1990;65:61-8.
 29. Generalitat Valenciana, Conselleria de Sanitat i Consum (GV-CSC). Livro blando de la salud en la comunidad valenciana. Valencia: CSC; 1991.
 30. Alonso JMA. Actividad extrahospitalaria de los servicios de medicina preventiva. *Todo Hospital* 1990;68:25-9.
 31. Hospital Universitario Dr. Peset, Centro de Especialidades Monteolivete (HUDP-CEM). Memória 1997. Valencia: HUDP-CEM, Generalitat Valenciana, Conselleria de Sanitat i Consum; 1997.
 32. Simó J. La eficiencia del trabajo del médico en el centro de salud. *Gaceta Sanitaria* 1997;11: 95-102.
 33. Álvarez JF, Lorenza S, Cardín J. Nuevos sistemas de gestión de costes en el ámbito sanitario. *Rev Adm Sanitaria* 1999;(III)11:135-45.
 34. Almeida CM. Reformas de Estado e reformas de sistemas de saúde: experiências internacionais e tendências de mudanças. *Ciência & Saúde Coletiva* 1999;4(2):263-86.
 35. Mendes EV. Uma agenda para a saúde. São Paulo: Hucitec; 1996.
 36. Kasper W, Streit ME. Institutional economics: social order and public policy. Cheltenham: Edward Elgar; 1999.
 37. Espino A. Fundaciones sanitarias y privatización. *El País* 2000 13 jun: Salud.
 38. Robles JM, et al. La reorganización de la gestión: a propósito de un caso. *Rev Administración Sanitaria* 1999;III(10):53-66.
 39. Rico A. Diez años de reforma de la atención primaria (1984-1994): el papel de las Comunidades Autónomas. *Quadern CAPS* 1998;27:23-45.
 40. Solves JMA, Andrés JJM. La calidad de la atención especializada desde la perspectiva de la atención primaria. *Todo Hospital* 1990;68: 29-32.

Prevenção da epilepsia na infância: é possível?

Rudimar dos S. Riesgo¹, Newra T. Rotta¹

Recentemente, a avaliação da epilepsia tem melhorado muito, devido aos novos procedimentos diagnósticos e também aos resultados das pesquisas na área clínica e experimental. Anos atrás, a prática neuropediátrica estava muito mais envolvida com as crianças seqüeladas. Atualmente, em especial no campo da pediatria, existe maior ênfase para os aspectos preventivos, incluindo os de saúde mental, nos quais o neuropediatra tem posição estratégica. Neste artigo, seguindo a cadeia fisiopatogênica, são inicialmente discutidos os fatores de risco para epilepsia, além das situações que possam diminuir o limiar para convulsões. A epileptogênese é revisada a partir das publicações com modelos experimentais; são apresentadas as drogas neuroprotetoras e as novas modalidades de tratamento, tais como cirurgia da epilepsia e estimulação vagal, que podem ter ação preventiva. Finalmente, são descritas as futuras abordagens possíveis, que incluem medicações fitoterápicas, terapia gênica e vacinação antiepiléptica específica.

Unitermos: Prevenção; epilepsia; infância.

Prevention of epilepsy in childhood: is it possible?

The evaluation of epilepsy has undergone a significant improvement recently due to new diagnostic procedures and results of clinical and experimental researches. Some years ago, the neuropediatric practice was much more involved with children with sequelae. Nowadays, especially in the pediatric field, there is an emphasis on the preventive aspects, including those of mental health, in which the pediatric neurologist has a strategic position. This article, according to the analysis of etiopathogenic factors, presents a discussion on the risk factors for epilepsy and the situations that can lower the seizure threshold. The epileptogenesis is reviewed based on publications with experimental models. Neuroprotective drugs are presented as well as the new forms of treatment, such as epilepsy surgery and vagal nerve stimulation, which can have a preventive action. Finally, future possible approaches are described, including herbal medicines, gene therapy and specific antiepileptic vaccine.

Key-words: Prevention; epilepsy; childhood.

¹ Unidade de Neuropediatria, Serviço de Pediatria, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Correspondência: Dr. Rudimar dos Santos Riesgo, Rua Ramiro Barcelos, 2350/11º andar, sala 1143, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone:+55-51-3316.8486 e-mail:rriesgo@hcpa.ufrgs.br

Introdução

A palavra epilepsia, de origem grega, significa “ser agarrado” ou “ser atacado”. Por isso, a idéia de uma doença que “toma posse” de um homem remonta ao velho conceito mágico de que as doenças são ataques ou possessões comandadas por deuses ou demônios (1,2).

A epilepsia é um dos mais antigos problemas médicos e foi descrita por Hipócrates em detalhes há mais de 2000 anos. Os gregos acreditavam que apenas os deuses poderiam “derrubar” uma pessoa e fazer com que seu corpo se agitasse sem controle, às vezes com a perda da consciência (3).

Em décadas mais recentes, a avaliação da epilepsia vem mudado drasticamente, graças ao desenvolvimento de novos procedimentos diagnósticos aliados ao clássico exame de eletroencefalograma (EEG) - tais como os exames de neuroimagem funcional, o vídeo-EEG e o magnetoencefalograma, dentre outros, os quais melhoraram o entendimento neurofisiológico desse distúrbio do Sistema Nervoso Central (SNC) (4).

A convulsão é a conseqüência de uma disfunção neuronal, que ocorre pela despolarização desordenada e paroxística dos neurônios, com propagação das descargas através do cérebro (5).

A epilepsia é definida quando um paciente tem duas ou mais crises não provocadas. Ficam afastadas do conceito de epilepsia as crises convulsivas na vigência de febre e/ou distúrbios metabólicos, dentre outros fatores provocadores de convulsões (6).

A epilepsia é associada a certas alterações morfológicas no cérebro. Aparentemente, determinadas regiões são mais vulneráveis do que outras, como, por exemplo, o hipocampo, o córtex cerebral, o tálamo e o cerebelo. A discussão de que um dano cerebral “epiléptico” é o resultado de crises convulsivas ou de lesões pré-existentes, que causam as crises, vem ocorrendo há muito tempo e ainda não está resolvida (7,8).

O termo “puericultura” quer dizer *puer* = criança e *cultur* = criação, cuidados dispensados a alguém. O primeiro a utilizar esse conceito foi o francês Adolphe Pinard, que,

em 1895, chegou a causar reações de escárnio, ao usar a expressão “puericultura intra-uterina”. Inventor do estetoscópio de Pinard, ele foi, possivelmente, um dos pioneiros da medicina fetal (9).

O puericultor deve ser um educador por excelência. Deve ter interesse em aprender para poder ensinar e prevenir (9-11).

Antigamente, a prática neuropediátrica era muito mais voltada para o atendimento da criança doente, em especial das crianças com seqüelas e das portadoras de necessidades especiais, tanto decorrentes de eventos perinatais quanto de acidentes e epilepsia, dentre outras doenças.

Atualmente, com os avanços no atendimento pré-natal e neonatológico, aliados ao resgate da puericultura como área nobre da pediatria, podemos observar o retorno do interesse por aspectos preventivos, inclusive os de saúde mental, nos quais o neuropediatra ocupa posição estratégica (9,12).

Os conhecimentos de neurofisiologia e epileptologia pediátricas podem ser de grande valia na prevenção da epilepsia infantil.

Existem diferenças entre profilaxia e prevenção: na primeira, protegemos o paciente do desenvolvimento de uma enfermidade específica, mediante um tratamento ou ação que interfere na patogenia da mesma; a prevenção, por sua vez, pode alterar algum componente da enfermidade, porém de forma inespecífica e sem afetar a patogenia (13).

A importância do tema prevenção em epilepsia decorre dos dados epidemiológicos. As comparações são freqüentemente difíceis de serem estabelecidas, pois os pesquisadores eventualmente partem de diferentes definições para a epilepsia, ou mesmo de critérios diagnósticos muitas vezes discrepantes (14).

No entanto, a maioria das publicações descreve uma prevalência da ordem de cinco a nove casos para 1.000 habitantes; uma incidência de 30 a 50 novos casos para cada 100.000 pessoas por ano e uma incidência cumulativa de 3% até os 75 anos de idade (15,16).

Na verdade, a epilepsia é uma doença eminentemente pediátrica, visto que até 90% dos epilépticos começam a apresentar crises antes dos 18 anos de idade (5).

Como o início das crises atinge em cheio o grupo pediátrico, o tratamento adequado é importante, dada a morbidade associada à epilepsia. A epilepsia pediátrica está associada a aumento do risco de acidentes, dificuldades no relacionamento interpessoal e no aprendizado, problemas sociais e até econômicos envolvidos nos casos de epilepsia na criança, em especial nos de difícil controle, com uso de anticonvulsivantes em politerapia (15,17).

Na epileptologia pediátrica, existem algumas situações de maior prevalência, mas que felizmente são de comportamento clínico benigno. Trata-se do grupo das epilepsias parciais benignas da infância, que podem ter em comum as seguintes características: desenvolvimento neuropsicomotor prévio e exame neurológico normais; história familiar positiva para epilepsia; crises iniciando usualmente após os dois anos de idade e desaparecendo espontaneamente na adolescência; EEG com ritmos de base normais para a idade; e atividade irritativa muito ativada pelo sono, dentre outros dados (18,19).

Dentro desse grupo, merece destaque a epilepsia rolândica benigna da infância, conhecida desde a década de 50, bem mais estudada na década de 90, mas cujas primeiras descrições remontam a 1597 (20-22).

Além das orientações aos pais, pediatras e demais profissionais que lidam com crianças epiléticas, o adequado controle das crises convulsivas pode prevenir o surgimento de novas crises, mais adiante na vida da criança. Ou seja, o objetivo ideal do tratamento das convulsões seria o controle total das mesmas (23).

Também devem ser mencionados os distúrbios paroxísticos não-epiléticos da infância, tais como síncope, crises tipo perda de fôlego, migrana, parassonias, episódios de hipoglicemia e outros. São eventos abruptos e até dramáticos para os familiares, de diferentes etiopatogênias, que podem simular epilepsia e merecem especial atenção (24).

Seguindo a cadeia etiopatogênica, serão discutidas medidas de prevenção das causas da epilepsia; mecanismos da epileptogênese; medidas de prevenção das conseqüências da epilepsia, ou seja, neuroproteção; e novas

modalidades no tratamento da epilepsia, além de futuras abordagens possíveis que têm sido testadas, tais como fitoterapia, terapia gênica e até vacinação específica para epilepsia.

Como prevenir as causas da epilepsia

Apesar de sabermos que a etiologia da epilepsia pode não ser identificada em até 70% dos casos, sabe-se que certas lesões cerebrais pré, peri e pós-natais aumentam a incidência de convulsões nos pacientes pediátricos. Entre os exemplos, destacam-se a asfixia perinatal, os traumatismos crânio-encefálicos (TCE), as infecções no SNC, os acidentes cerebrovasculares e os tumores do SNC (5).

Evidentemente, existe uma variação ontogenética das causas de epilepsia infantil. Nos bebês, predominam as malformações e os distúrbios do amadurecimento do SNC, além dos erros inatos do metabolismo (EIM), enquanto nas crianças maiores aumentam em importância os TCE (15,16).

Em condições ideais, a prevenção da epilepsia deveria se iniciar já antes da concepção e continuar no período pré-natal, através do diagnóstico precoce das infecções congênitas, malformações fetais e EIM (23).

O aconselhamento genético é uma ferramenta útil, e a terapia gênica uma possibilidade futura, em termos de intervenção precoce na epilepsia infantil (25).

Ainda no período pré-natal, existem outras medidas preventivas contra futuras lesões no SNC e epilepsia na infância, tais como prevenção da prematuridade e também da asfixia perinatal (26).

Já no período neonatal, o diagnóstico preciso e precoce e o uso de medicamentos neuroprotetores, como nos casos de encefalopatia hipóxico-isquêmica, podem ser preventivos. O uso de drogas anti-receptoras n-metil-dietil-aspartato (NMDA) na hiperglicemia não-cetótica, assim como o tratamento precoce das convulsões por déficit de piridoxina surgem como medidas preventivas e também curativas, em se tratando de epilepsia de início precoce na infância (23).

Sabe-se que o diagnóstico correto e o tratamento agressivo das meningites e encefalites infantis, em especial a encefalite

herpética, podem prevenir encefalopatias graves, muitas delas cursando com epilepsia associada.

Nas crianças maiores e adolescentes, surgem os TCE como possíveis causas de epilepsia. Ações para a prevenção dos acidentes – tanto os que ocorrem dentro de casa como os relacionados ao descaso em relação ao uso de capacetes ao andar de bicicleta, *roller* ou *skate*, e também os relacionados ao modo como as crianças são colocadas no interior dos automóveis – podem evitar a epilepsia pós-TCE. A violência contra a criança, tanto a oriunda dos cuidadores como a gerada pelos próprios familiares, pode ser detectada pelas ações do âmbito da puericultura nos consultórios pediátricos e neuropediátricos. Ações preventivas também deveriam receber maior atenção por parte das autoridades governamentais, através de obras nas vias públicas, visando melhorar a segurança do cidadão, e de leis específicas, como as do novo Código Brasileiro de Trânsito (10,27-29).

Apesar de a doença cerebrovascular ser menos freqüente nas crianças do que nos adultos, o tratamento adequado de algumas enfermidades de risco para tais situações poderia prevenir o aparecimento futuro de epilepsia associada. São alguns exemplos as malformações cardíacas, os distúrbios da coagulação, a drepanocitose e a hipertensão arterial sistêmica (30,31).

As crises convulsivas na vigência de febre, em especial aquelas de apresentação atípica, podem trazer um risco potencial de epilepsia temporal tardia de difícil controle. Uma vez identificadas, o tratamento preventivo com diazepam oral ou retal intermitente – só durante os picos febris – seria a medida mais recomendada. No entanto, ainda há controvérsia sobre o momento ideal para iniciar a prevenção nas convulsões febris (23,32).

Winckler & Rotta (33) conduziram um estudo prospectivo para avaliar os fatores de risco para recorrência após a primeira crise convulsiva em 121 crianças, seguidas por 24 meses. A taxa global de recorrência ficou em 36,4%. Crianças com história familiar de epilepsia e aquelas que tiveram EEG com

atividade paroxística apresentaram, respectivamente, 2,4 e 3,4 vezes mais chances de recorrer, quando comparadas com aquelas em que esses dados foram negativos. O maior risco de recorrência aconteceu nos pacientes em que a primeira crise foi parcial, com seis vezes mais chances de repetição das crises. Uma abordagem preventiva da epilepsia certamente deverá levar em conta os estudos, em especial os prospectivos, que avaliam os fatores de risco para recorrência após a primeira crise convulsiva da criança.

Em algumas situações, o limiar para desenvolver crises convulsivas está diminuído, tanto de forma inata como de forma adquirida. Cansaço, privação de sono, estresse emocional, retirada abrupta de medicações anti-epilépticas – e aqui se incluem os casos de má adesão ao tratamento medicamentoso –, estímulos luminosos intermitentes ou até estímulos térmicos são alguns dos fatores que podem diminuir o limiar convulsígeno. A identificação e a eliminação desses fatores podem prevenir as convulsões (23).

É necessário chamar a atenção para o fato de que o distúrbio de hiperatividade com déficit de atenção, situação freqüente na criança em idade escolar, muitas vezes é tratado com medicações psicoestimulantes, as quais diminuem o limiar convulsígeno. O EEG é indispensável antes de prescrevê-las (34).

Entendendo a epileptogênese

Epileptogênese é o processo pelo qual um cérebro previamente hígido torna-se epilético e começa a gerar convulsões espontâneas. Portanto, esse conceito só é aplicável à epilepsia adquirida e não aos casos decorrentes de malformações do SNC ou alterações genéticas (35).

Grande parte do conhecimento sobre a epileptogênese humana foi extrapolada de modelos animais, muitos dos quais difíceis de serem validados em humanos (3).

O mecanismo pelo qual as crises iniciam e terminam ainda permanece obscuro. Não se sabe como ocorre a transição entre os paroxismos interictais e ictais, assim como

quais são exatamente os fatores que limitam uma crise convulsiva não-provocada (36,3).

Acredita-se que crises convulsivas prolongadas – as que duram mais de 30 minutos – podem causar dano celular, cujas alterações lembram as que são observadas nos casos de hipóxia prolongada com perda neuronal, proliferação de astrócitos, atrofia e escara glial (36).

A observação de que neurônios normais podem se tornar epileptogênicos após repetida estimulação, em um processo denominado efeito *kindling*, permitiu o estudo mais aprofundado da bioquímica e eletrogênese dos processos convulsivos. Dentre as estruturas do SNC dos primatas, parece que a amígdala e o hipocampo são particularmente susceptíveis a esse fenômeno (36,7,8).

Sabe-se que tanto os neurotransmissores – os inibitórios são mais numerosos do que os excitatórios – como as células gliais exercem influência no controle dos estados convulsivos (7,37).

O conceito de neuroplasticidade também tem conexões com a epileptogênese. Ele é válido para uma série de situações dentro da neurologia, em especial da neurologia pediátrica, que é uma área em que os pacientes estão em franco desenvolvimento, concomitante com o surgimento de disfunções e lesões no SNC. É sabido que existe um nítido descompasso entre os achados de laboratório, obtidos em modelos experimentais, e os dados aplicáveis na clínica neurológica diária, em se tratando de neuroplasticidade e epileptogênese. Também é consensual que na epilepsia de longa duração pode ocorrer brotamento de colaterais axonais, modificações na forma e funções dos neurônios, hiperatividade de determinados grupamentos neuroquímicos e alterações em circuitos neuronais (38).

Ainda sabemos muito pouco sobre a epileptogênese, em que pese o extremo interesse pelo assunto (5).

Em resumo, o modelo mais aceito é o do *kindling*. Existem outros modelos na área experimental, como aqueles que usam drogas com poder epileptogênico, como a penicilina, o pentilentretazol e o flurotil (38,39).

Diferentes drogas anti-epilépticas têm diferentes ações, quando usadas em modelos experimentais de epileptogênese. No geral, a ação do fenobarbital, do ácido valpróico e do diazepam é mais eficaz do que a da difenil-hidantoína e da carbamazepina. Esta última tem se mostrado praticamente ineficaz no estudo da antiepileptogênese em animais de laboratório (40).

Em uma metanálise de 47 publicações a cerca do efeito anti-epiléptico das drogas clássicas sobre os humanos, verificou-se que o fenobarbital foi eficaz para prevenir as crises convulsivas na vigência de febre; que o diazepam funcionou bem para prevenir as crises desencadeadas por meio de contraste; que a difenil-hidantoína mostrou eficiência nas crises do pós-operatório (craniotomias); e que a carbamazepina teve alguma eficácia ao prevenir as crises convulsivas pós-TCE. Contudo, verificou-se que nenhuma das drogas clássicas foi efetiva para prevenir crises convulsivas não-provocadas (35).

Não foi possível demonstrar que o uso crônico do fenobarbital ou do ácido valpróico é suficiente para diminuir o risco posterior de epilepsia nos casos de crises convulsivas na vigência de febre (41).

Pouco se sabe sobre o impacto do tratamento anti-epiléptico sobre a história natural tanto de uma primeira crise convulsiva não-provocada como da epilepsia não tratada (42,43).

Admite-se que o risco posterior de epilepsia em crianças, após uma primeira convulsão não-provocada, seja de 30%, 37%, 43% e 46% em 1, 2, 5 e 10 anos de seguimento, respectivamente (44).

Em relação às novas drogas anti-epilépticas, verificou-se que a vigabatrina, o leviracetam, a tiagabina e a zonizamida atenuaram as crises nos modelos experimentais. Já o felbamato teve um efeito antiepileptógeno mais leve, e a lamotrigina e o topiramato foram inteiramente ineficazes, quando testados nos animais de laboratório (40).

Neuroproteção

Dentro da seqüência da cadeia fisiopatológica, discutidos os aspectos preventivos e curativos, é chegado o momento de avaliar a neuroproteção nos caso de lesão cerebral já estabelecida ou em franco desenvolvimento.

A neuroproteção visa a preservar os neurônios e as demais células nervosas das causas de destruição, tais como TCE, encefalopatia hipóxico-isquêmica, convulsões prologadas e outras (45).

Uma possibilidade é tentar a neuroproteção através de drogas anticonvulsivantes, já que os mecanismos de lesão neuronal nos casos de epilepsia são similares – ainda que não totalmente idênticos – aos que ocorrem nos casos de lesão por hipóxia e isquemia. Possivelmente, o efeito neuroprotetor seja maior naquelas drogas anti-epilépticas que tenham vários mecanismos de ação simultâneos, tais como ácido valpróico, dentre as clássicas, e como felbamato, lamotrigina e topiramato, dentre as novas medicações de uso em epilepsia (48).

Evidentemente, existem outras drogas neuroprotetoras, dentre as quais merecem destaque os anti-oxidantes, tais como s-nitrosoglutation, e as seqüestradoras de radicais superóxido, tais como melatonina, pergoloteína e dizocilpina (5).

Várias outras drogas neuroprotetoras foram e têm sido estudadas, notadamente no modelo de epilepsia pós-traumática, que é o mais utilizado na pesquisa experimental. Elas pertencem a vários grupos, tais como: antagonistas dos receptores de glutamato, inibidores da peroxidação lipídica, análogos do TRH, antagonistas dos receptores K-opiídeos, antioxidantes, análogos da vitamina E, inibidores da síntese do óxido nítrico e seqüestradores de radicais superóxidos, dentre outros (46).

Atualmente, existe uma forte tendência em concentrar esforços para o desenvolvimento de drogas neuroprotetoras que também sejam efetivas no tratamento da epilepsia. Estão em vista os bloqueadores dos canais de sódio, os bloqueadores seletivos dos canais de cálcio, os inibidores do glutamato, os fatores neurotróficos, os agentes antioxidantes, os inibidores das

proteases relacionadas com a apoptose neuronal e as drogas que possam melhorar o fluxo cerebral (5).

Novas modalidades no tratamento da epilepsia

Mais recentemente, duas novidades se consolidaram no arsenal terapêutico da epilepsia infantil.

Nos pacientes pediátricos com epilepsia de difícil controle medicamentoso, uma opção cada vez mais usada é a cirurgia da epilepsia. A abordagem tem sido cada vez mais precoce e agressiva, com intuito de melhorar o prognóstico da epilepsia e salvaguardar o desenvolvimento neuropsicomotor e social normal. Assim, a cirurgia da epilepsia, nas crianças, assume um papel não só curativo, mas também preventivo (47).

A partir da década de 90, a estimulação do nervo vago (ENV) tem sido proposta como alternativa nos casos de epilepsia de difícil controle. É estimada uma redução global na freqüência das crises epilépticas de aproximadamente 57%, após o uso da ENV (48,49).

Futuras formas de tratamento da epilepsia

Existem várias tendências, a maioria em experimentação, no que se refere a possíveis modalidades futuras no tratamento e até na prevenção da epilepsia.

Dentre as terapias alternativas, pode ser citada a fitoterapia com uma combinação de ervas japonesas, denominada *saiko-keishi-to-kashakuyaku*, abreviada como SK TJ-960. Segundo Sugaya et al. (50), em animais de experimentação, o composto SK regula o gene PTZ-17, que é relacionado com convulsões, além de outros genes. É possível que a administração contínua de SK possa normalizar o limiar da expressão do gene PTZ-17 e que se obtenha uma proteção contra futura aparição de epilepsia.

Recentemente, Stein et al. (51) testaram um sistema automatizado para infusão direta de anticonvulsivantes sobre o foco irritativo em animais, após detecção das descargas por um *software* eletrográfico específico.

Também há esperanças no que se refere às possibilidades em termos de terapia gênica na prevenção e no tratamento da epilepsia (52,5). Há trabalhos experimentais nos quais se fez a transferência de genes para secções do hipocampo de pacientes com epilepsia refratária. O vetor foi um adenovírus. A expressão do gene se fez demonstrar já nas primeiras 5 horas após a transferência e durou todo o tempo em que as amostras hipocâmpais estiveram viáveis (53).

Em 2000, foi publicado um artigo propondo uma idéia original e também polêmica para a prevenção da epilepsia. Nada menos do que uma vacina com partes do receptor NMDA, vinculada através de um adenovírus atenuado. Ela foi ministrada como dose única oral em animais de laboratório. Ficou comprovado um efeito anti-epiléptico no modelo de epilepsia induzida pelo ácido kaínico. Também foi identificado um efeito neuroprotetor, em um modelo de isquemia experimental (54).

Essas são formas de tratamento que necessitam avaliação mais aprofundada no futuro.

Conclusão

A prevenção da epilepsia da infância é possível, tanto na área da pediatria como na da neurologia pediátrica, baseada nas práticas clínicas já consolidadas. Existe uma tendência – bem atual, ainda que praticamente restrita aos experimentos de laboratório – que coloca ênfase na prevenção da epilepsia.

O primeiro passo, na seqüência da cadeia etiopatogênica, é evitar os fatores de risco para epilepsia, muitos dos quais já bem identificados e conhecidos. Alguns dos anticonvulsivantes clássicos tiveram ação preventiva para convulsões provocadas, mas nenhum mostrou-se eficaz nas convulsões espontâneas.

Ainda não está claro se o tratamento da primeira convulsão não-provocada em pacientes de risco tem efeito profilático, à luz dos conhecimentos atuais. São necessários estudos mais aprofundados sobre o efeito neuroprotetor das novas drogas anti-epilépticas.

A neuroproteção parece ocupar posição de destaque no que se refere à prevenção da epilepsia com uso de drogas.

Referências

1. O'Donohoe NV. Epilepsy: history and statistics. In: O'Donohoe NV, editor. *Epilepsies in Childhood*. 2nd ed. London: Butterworth Publishers; 1985. Pp. 01-05.
2. Riesgo RS. *Associações Eletroclínicas na Epilepsia Rolândica Benigna da Infância* [Tese de Doutorado em Pediatria]. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2000.
3. Sander JWAS, Hart YM. O que é epilepsia? In: Sander JWAS, Hart YM, editors. *Epilepsia: um guia prático*. London: Merrit Publishing International; 1999. Pp. 13-14.
4. Villalobos R. Advances in the diagnosis of epilepsy. *Rev Neurol* 2002;34(2):181-6.
5. Legido Prevention of epilepsy. *Rev Neurol* 2002;34(2):186-95.
6. Aicardi J. *Epilepsy in children*. New York: Raven Press; 1994. Pp. 01-08.
7. Martin JH. The collective electrical behavior of cortical neurons: electroencephalogram and the mechanisms of epilepsy. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, editors. *Principles of Neural Sciences*. 3rd ed. Norwalk: Appleton & Lange; 1991. Pp. 777-91.
8. Colovan L, Mello LEAM. A crise epiléptica causa lesão? In: Costa JCC, Palmira A, Yacubian EMT, Cavalheiro EA, editores. *Fundamentos Neurobiológicos das Epilepsias: Aspectos Clínicos e Cirúrgicos*. Vol. 1. São Paulo: Lemos Editorial; 1998. Pp. 121-36.
9. Ricco RG, Santoro JR, Almeida CA, Del Ciampo LA. Atenção à Saúde da Criança e Puericultura. In: Ricco RG, Del Ciampo LA e Almeida CA, editores. *Puericultura: Princípios e Práticas*. São Paulo: Atheneu; 2001. Pp. 01-04.
10. Blanck D, Eckert GE, coordenadores. *Pediatria Ambulatorial: Elementos Básicos e Promoção da Saúde*. 2^a ed. Porto Alegre: Editora da Universidade (Universidade Federal do Rio Grande do Sul); 1990. 124 Pp.
11. Sucupira ACSL, Novaes HMD. A Prática Pediátrica no Consultório. In: Sucupira ACSL et al; coordenadores. *Pediatria em Consultório*. 4^a ed. São Paulo: Sarvier; 2000. Pp. 03-07.
12. Furtado EF, Cescato MP. *Psiquiatria*. In: Almeida GAM, Loureiro, SR, editores. *Puericultura: Princípios e Práticas*. São Paulo: Atheneu; 2001. Pp. 315-27.

13. Willmore LJ. Prophylactic treatment. In: Engel J, Pedley TA, editors. *Epilepsy: A comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Ravven; 1997. Pp. 1333-7.
14. Fernandes JG, Sander JWAS. Epidemiologia e história natural das epilepsias. In: Costa JCC, Palmirini A, Yacubian EMT, Cavalheiro EA, editores. *Fundamentos Neurobiológicos das Epilepsias: Aspectos Clínicos e Cirúrgicos*. Vol 1. São Paulo: Lemos Editorial; 1998. Pp. 03-20.
15. Hauser WA. Epidemiology of epilepsy in children. In: Pellock JM, Dodson WE, Bourgeois BFD, editors. *Pediatric epilepsy: diagnosis and therapy*. New York: Demos; 2001. Pp. 81-96.
16. Annegers JF. The epidemiology of epilepsy. In: Wyllie E, editor. *The treatment of epilepsy. Principles and practice*. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2001. Pp. 131-8.
17. Perucca E, Beghi E, Dulac O, Shorvon S, Tomsom T. Assessing risk to benefit ratio in antiepileptic drug therapy. *Epilepsy Res* 2000;68:211-3.
18. Fejerman N, Caraballo R, Tenembau S. Epilepsias parciais idiopáticas. In: Costa JCC, Palmirini A, Yacubian EMT, Cavalheiro EA, editores. *Fundamentos Neurobiológicos das Epilepsias: Aspectos Clínicos e Cirúrgicos*. Vol. 1. São Paulo: Lemos Editorial; 1998. Pp. 203-42.
19. Fejerman N. Benign focal epilepsies of infancy, childhood and adolescence. *Rev Neurol* 2002;34(1):7-18.
20. Gastaut H. Un élément déroutant de la séméiologie électroencephalographique: les pointes prérolandiques sans signification focale. *Rev Neurol* 1952;87:488-90.
21. Van Huffelen AC. Tribute to Martinus Rulandus. A 16th century description of benign focal epilepsy of childhood. *Arch Neurol* 1989;46:445-7.
22. Riesgo RS, Jayakar P, Rotta NT. Benign Rolandic Epilepsy: clinical and electroencephalographic correlates. *Arch Neuropsiquiatr* 2000;58(3B):852-61.
23. Dreifuss FE. Prevention as it pertains to epilepsy. *Arch Neurol* 1995;52:363-6.
24. Diament AJ, Riesgo RS. Distúrbios paroxísticos não epilépticos. In: Diament AJ, Cypel S, editores. *Neurologia Infantil-Lefèvre*. 4^a ed. São Paulo: Atheneu; 2002 (no prelo).
25. Delgado Escueta AV, Vilson WA, Olsen RW, Porter RJ. New waves of research in the epilepsies: crossing into the third millennium. *Adv Neurol* 1999;79:03-58.
26. Clancy R, Legido A. Postnatal epilepsy following EEG confirmed neonatal seizures. *Epilepsia* 1991;32:69-76.
27. Dreifuss FE. Critical review of health care for epilepsy. In: Engel J, Pedley TA, editors. *Epilepsy: A comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. Pp. 2903-6.
28. Durkin MS, Laraque D, Lubman I, Balow B. Epidemiology and prevention of traffic injuries to urban children and adolescents. *Pediatrics* 1999;103:E74.
29. Sucupira ACSL, Schwartsman S. Prevenção de Acidentes e Atendimento Inicial à Criança Acidentada. In: Sucupira ACSL, et al. coordenadores. *Pediatria em Consultório*. 4^a ed. São Paulo: Sarvier; 2000. Pp. 131-40.
30. Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB, Alberts M, Mustone-Alexander L, Rader D, et al. Prevention of a first stroke: Review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. *JAMA* 1999;281:1112-20.
31. Arroyo HA, Tamer I. Cerebrovascular disease in childhood and adolescence. Ischemic cerebral accidents. *Rev Neurol* 2002;34(2):133-44.
32. Rantala H, Tarkka R, Uhari M. Preventive treatment for recurrent febrile seizures. *Ann Med* 2000;32:177-80.
33. Winckler MIB, Rotta NT. Prognostic factors for recurrence of a first seizure during childhood. *Arq Neuropsiquiatr* 1997;55(4):749-56.
34. Rotta NT, Guardiola A. Distúrbios do aprendizado. In: Diament AJ, Cypel Saul, editores. *Neurologia Infantil*. 3^a ed. São Paulo: Atheneu; 1996. Pp.1062-74.
35. Temkin NR. Antiepileptogenesis and seizure prevention trials with antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2001;42:515-24.
36. Menkes JH. Paroxysmal disorders. In: Menkes JH, editor. *Textbook of Child Neurology*. 4th ed. Philadelphia: Lea & Fabiger; 1990. Pp. 602-74.
37. Matute P. O papel das células da glia nas epilepsias. In: Costa JCC, Palmirini A, Yacubian EMT, Cavalheiro EA, editores. *Fundamentos Neurobiológicos das Epilepsias: Aspectos Clínicos e Cirúrgicos*. Vol. 1. São Paulo: Lemos Editorial; 1998. Pp. 61-73.
38. Garcia-Cairasco N. Plasticidade neural: da fisiologia às alterações reativas. *Arq Neuropsiquiatr* 1999;57 Supl 2:01-3.

39. Loscher W. Animals models of intractable epilepsy. *Prog Neurobiol* 1997;53:239-58.
40. Temkin NR, Jarel AD, Anderson GD. Antiepileptogenic agents. How close are we? *Drugs* 2001;61:1045-55.
41. Duchowny M. Febrile seizures. In: Wyllie E, editor. *The treatment of epilepsy. Principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. Pp. 601-8.
42. Shorvon SD. Epidemiologia, classificação, história natural e genética da epilepsia. In: Costa JC. *Epilepsy: a Lancet review*. London: Biogalênica; 1990. Pp. 03-13.
43. Fernandes JG, Sander JWAS. Epidemiologia e história natural das epilepsias. In: Costa JCC, Palmira A, Yacubian EMT, Cavalheiro EA, editores. *Fundamentos Neurobiológicos das Epilepsias: Aspectos Clínicos e Cirúrgicos*. Vol 1. São Paulo: Lemos Editorial; 1998. Pp. 204-42.
44. Shinnar S, Berg AT, O'Dell C, Newstein D, Moshé SL, Hauser WA. Predictors of multiple seizures in a cohort of children prospectively followed from the time of their first unprovoked seizure. *Ann Neurol* 2000;48:140-7.
45. Moshé SL. Neuroprotection and epilepsy. Disponível em: <http://www.medscape.com/viewprogram/305>.
46. Iudice A, Murri L. Pharmacological prophylaxis of post-traumatic epilepsy. *Drugs* 2000;59:1091-9.
47. Duchowny M, Jayakar P, Resnick T, et al. Epilepsy surgery in the first three years of life. *Epilepsia* 1998;39:737-43.
48. Alvarez LA, Dean P, Jayakar P, et al. Tratamiento de la epilepsia por estimulación vagal. *Nev Neurol* 1999;29:385-7.
49. Farooqui S, Boswel W, Hemphill JM, Pearlman E. Vagus nerve stimulation in pediatric patients with intractable epilepsy: Case series and operative technique. *Am Surg* 2001;67:119-21.
50. Sugaya A, Yuyama N, Kajiwara K, et al. Regulation of gene expression by herbal medicines. A new paradigm of gene therapy for multifocal abnormalities of genes. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1999;106:171-80.
51. Stein AG, Eder HG, Blum DE, Drachev A, Fisher RS. Na automated system for focal epilepsy. *Epilepsia Res* 2000;39:103-14.
52. Mc Namara JO. Identification of genetic defect of an epilepsy: strategies for therapeutic advances. *Epilepsia* 1994;35:S51-7.
53. Freese A, Kaplitt MG, O'Connor WM, et al. Gene direct transfer into human epileptogenic hippocampal tissue with an adeno-associated virus vector: implications for a gene therapy approach to epilepsy. *Epilepsia* 1997;38:759-66.
54. During MJ, Symes CW, Lawlor PA, et al. An oral vaccine against NMDAR1 with efficacy in experimental stroke and epilepsy. *Science* 2000;287:1453-60.

Maldição de Ondina adquirida

Pedro Schestatsky¹, Luís Nelson T. Fernandes¹,
Ângela Cristiane da Silva²

Os autores relatam o caso de um homem de 55 anos, negro, hipertenso, diabético, tabagista, com história de acidente vascular encefálico e doença pulmonar obstrutiva crônica atendido na emergência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com quadro sugestivo de síndrome vértebro-basilar. Na internação, o paciente teve vários episódios de apnéia prolongada, principalmente durante o sono, tendo sido freqüentemente “lembrado” de respirar. A ressonância magnética encefálica revelou área hiperintensa na porção lateral do tronco encefálico, principalmente na região bulbar, área correspondente às vias descendentes do controle da respiração autônoma. Foi traqueostomizado e submetido à ventilação mecânica assistida. Recebeu medroxiprogesterona, fluoxetina e acetazolamida. Após 64 dias de internação, recebeu alta hospitalar, respirando em ar ambiente, sem apnéias. Retornou à emergência no dia seguinte, com quadro de broncopneumonia aspirativa, evoluindo para choque séptico e óbito.

Unitermos: Maldição de Ondina; hipoventilação alveolar central; insuficiência respiratória; apnéia do sono.

Acquired Ondine's curse

The authors report the case of a 55-year old black male, smoker, presenting diabetes, high blood pressure, and history of stroke, chronic bronchitis and airway obstruction. He was admitted to the emergency room at Hospital de Clínicas de Porto Alegre with symptoms of vertebrobasilar syndrome. During hospitalization, he had several episodes of prolonged apnea, mainly during his sleep, often having to be “reminded” to breathe. The brain scan revealed a hyperintense area in the lower portion of the brain stem in the controlling area for breathing. The patient was tracheostomized and submitted to assisted mechanic ventilation. Medroxyprogesteron, fluoxetin and acetazolamide were also administered. After 64 days, he was discharged from the hospital breathing ambient air and without apnea. On the next day, he returned to the emergency room presenting aspirative bronchopneumonia followed by septic shock and death.

Key-words: Ondine's curse; central alveolar hypoventilation; respiratory failure; sleep apnea.

¹ Serviço de Neurologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS.

² Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS. Correspondência: Ângela Cristina da Silva, Rua Santa Terezinha 160/305, CEP 90040-180, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone:+55-51-9153.0604; e-mail: angel0302@bol.com.br

Introdução

A Maldição de Ondina (MO), ou síndrome da hipoventilação alveolar central, é uma entidade clínica rara caracterizada por falência dos mecanismos de controle da respiração automática (involuntária). Decorre do comprometimento do tronco encefálico inferior, mais precisamente do bulbo lateral, onde se localiza a via bulbocervical ventrolateral descendente (1-5). Ocasionalmente de origem congênita, a MO pode ocorrer em pacientes com tumores, cirurgias e infecções no sistema nervoso central, acidente vascular encefálico (AVE), trauma medular cervical alto, algumas doenças mitocondriais ou lesões desmielinizantes, como a esclerose múltipla (1, 2,6,7). Segundo a mitologia germânica, Ondina era uma ninfa oceânica de beleza incomparável, que teria condenado seu infiel amante à perda de todos os movimentos e funções que não exigissem seu desejo consciente (1,8). Assim, esses pacientes têm hipoventilação alveolar com diminuição do controle voluntário da respiração (sono) e capacidade de normalizar a pressão parcial de oxigênio (PO₂) durante o estado de vigília.

Relato do caso

Um homem negro, de 55 anos, procedente de Porto Alegre, Estado do Rio Grande do Sul, foi admitido na emergência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre em maio de 2001 por tosse produtiva, febre, náuseas, vômitos, dificuldade de deambulação e cefaléia frontal. O paciente era hipertenso, diabético não insulino-dependente, tabagista e apresentava doença pulmonar obstrutiva crônica e história de AVE 7 meses antes da internação (hemiparesia grau IV como seqüela).

Ao exame físico, apresentava estado geral regular; sonolento; responsivo a comandos; tórax em quilha; ausculta respiratória com murmúrio vesicular diminuído à direita e roncos difusos; síndrome piramidal incompleta à esquerda com força grau II; sensibilidade álgica diminuída no hemicorpo direito, poupando face; anisocoria discreta (pupila esquerda maior do que a direita), com enoftalmo, diminuição do reflexo corneopalpebral e paresia facial à direita; imobilidade palatina bilateral; reflexo nauseoso

diminuído e dificuldade de deglutição; sem sinais meningo-radiculares; demais sistemas sem anormalidades. Foi iniciado tratamento para broncopneumonia.

No dia seguinte à admissão, o paciente foi transferido para o centro de tratamento intensivo (CTI) após episódio de apnéia e bradicardia, seguido de convulsão tônico-clônica generalizada. Ele foi, então, entubado e submetido à ventilação mecânica. Teve apnéias prolongadas durante o sono e dois episódios de apnéia e bradicardia em tentativas de extubação. Foi traqueostomizado e colocado em ventilação mecânica assistida. Foi medicado com medroxiprogesterona 40mg/dia, fluoxetina 20mg/dia e acetazolamida 500mg/dia. Após 48 horas respirando em ar ambiente, sem apnéias, recebeu alta do CTI, com recuperação da força no hemicorpo direito (até grau IV) e persistência das demais disfunções, principalmente palatina e faríngea. Na enfermaria, teve parada cardiorrespiratória por obstrução da traqueostomia.

No final de julho de 2001, recebeu alta hospitalar, com sonda naso-entérica, fluoxetina e medroxiprogesterona. Retornou à emergência no dia seguinte, com piora do estado geral, febre e perda da sonda naso-entérica. Evoluiu para convulsões tônico-clônicas generalizadas e parada cardiorrespiratória, seguida algumas horas depois por mioclonias bilaterais. Foi ao óbito no início de agosto por choque séptico refratário a antibioticoterapia de amplo espectro.

As gasometrias arteriais coletadas por ocasião das apnéias revelaram acidose respiratória, hipoxemia e hipercapnia abruptas (pH 7,02; pO₂ 49mmHg; pCO₂ 98,9mmHg; pCO₂ basal 50mmHg; saturação de O₂ 80%). Os demais parâmetros não apresentaram anormalidades. O exame do fluido cefalorraquidiano foi normal. Radiografia de tórax revelou tórax hiperexpandido, consolidação nas bases pulmonares e indefinição das cúpulas diafragmáticas. A ecografia Doppler de carótidas mostrou um sistema carotídeo pérvio, sem evidência de estenose significativa: na carótida interna esquerda, velocidade no limite inferior da normalidade; artérias vertebrais pérvias; fluxo hipocinético à direita; e fluxo normal à esquerda.

Ao eletroencefalograma foram observados sinais de comprometimento

cortical difuso inespecíficos. A tomografia computadorizada de crânio sem contraste mostrou hipodensidades pequenas, nodulares, distribuídas difusamente pela substância branca; aumento de ventrículos, sulcos e cisternas; sem evidências de sangramento intracraniano; sem desvio das estruturas medianas. A ressonância magnética de encéfalo revelou múltiplas áreas hiperintensas nas seqüências ponderadas em T2 e Flair, na

substância branca periventricular, subcortical, cápsula externa direita, tálamo, ponte, bulbo e em ambos os hemisférios cerebelares, compatíveis com lesões isquêmicas. Houve realce pelo contraste endovenoso em nível do bulbo, no pedúnculo cerebelar inferior direito, conseqüente à quebra da barreira hematoencefálica, indicando lesão isquêmica recente. Sistema ventricular e sulcos encefálicos levemente alargados para a idade (figura 1).

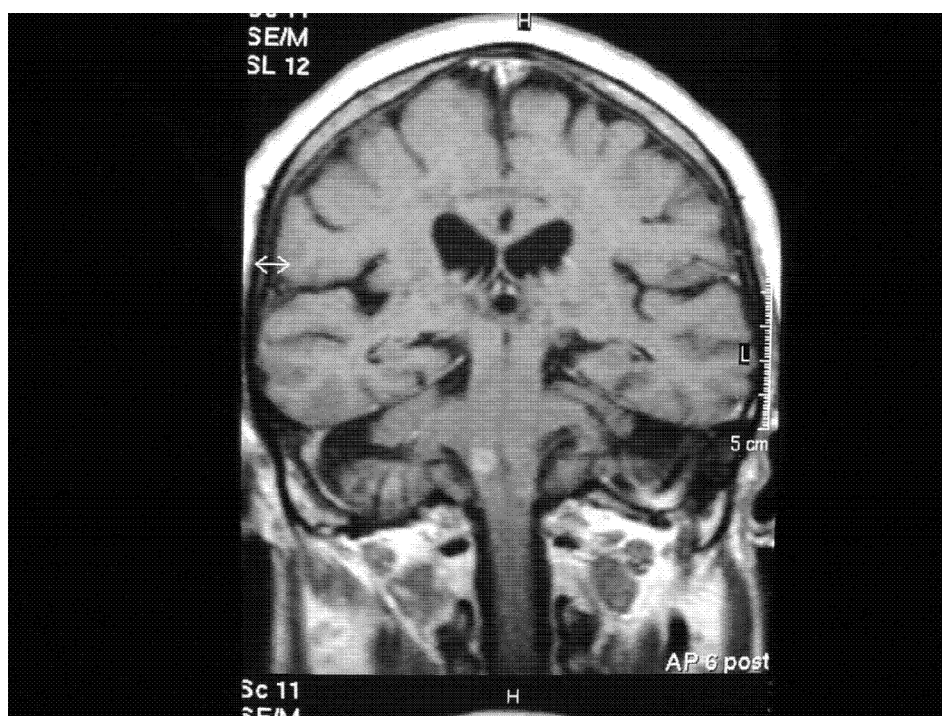


Figura 1. Ressonância magnética em paciente com diagnóstico de maldição de Ondina.

Discussão

Os acidentes vasculares do tronco encefálico perfazem de 15 a 25% dos eventos isquêmicos ocorridos em indivíduos com fatores de risco reconhecíveis (8). Dentre os padrões respiratórios aberrantes (maior causa de morte em pacientes com AVE), a MO apresenta o maior poder de localização topográfica da lesão: tronco encefálico inferior, em nível do bulbo, lateralmente (via bulbocervical ventrolateral descendente) (1,7).

O caso por nós descrito reúne achados clínicos das síndromes bulbares medial e lateral, além do envolvimento agudo dos nervos cranianos (tabela 1). Não existem critérios diagnósticos bem estabelecidos para MO adquirida. Alguns artigos preconizam apnéia persistente, com dessaturação e hipercapnia durante o sono não REM; outros, a precipitação da hipoventilação alveolar quando o controle voluntário está diminuído (sono) com a capacidade de normalizar a PO_2 por ventilação voluntária enquanto acordado (com tórax e anatomia pulmonar normais) (1,2,5,6).

Tabela 1. Sintomas apresentados por paciente diagnosticado com maldição de Ondina no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 2001

Sinais e sintomas do paciente	Estruturas envolvidas
Síndrome bulbar medial (oclusão das artérias vertebral, basilar inferior ou ramos).	Trato piramidal; lemnisco medial.
No lado oposto à lesão: paralisia dos membros, poupando face; déficit tátil e proprioceptivo.	
Síndrome bulbar lateral (oclusão de qualquer um de cinco vasos: vertebral, cerebelar inferior posterior ou superior, média, ou artérias bulbares laterais inferiores).	
No mesmo lado da lesão: ataxia, com tendência à queda para o lado da lesão; vertigem, náuseas e vômitos; disfagia; rouquidão; diminuição do reflexo nauseoso; bradicardia.	Incertas: corpo restiforme, hemisfério cerebelar, fibras olivocerebelares, trato espinocerebelar. Núcleo vestibular e suas conexões. Fibras dos nervos cranianos IX e X.
No lado oposto à lesão: déficit sensitivo (dor e temperatura).	Trato espinotalâmico.
Síndrome bulbar unilateral total ou síndrome pontobulbar lateral (oclusão da artéria vertebral).	
Combinação das síndromes bulbares medial e lateral.	
Síndrome da artéria basilar.	
Combinação das várias síndromes do tronco encefálico e daquelas relacionadas aos vasos que emergem na distribuição da artéria cerebral posterior. Sensibilidade intacta na presença de paralisia quase total (sob forma de acidente isquêmico transitório).	Lemnisco medial, trato espinotalâmico e núcleo talâmico.

No nosso caso, os aspectos clínicos e a topografia da lesão reforçam a hipótese de MO. A conduta costuma ser expectante, já que muitos pacientes melhoram a curto prazo (1,8). Para os que permanecem com a síndrome, o tratamento pode ser farmacológico ou de suporte. O objetivo do primeiro é a ativação dos núcleos respiratórios remanescentes por indução de acidose metabólica. Trazodone, clomipramina, medroxiprogesterona, tiroxina, cafeína, acetazolamida e protriptilina têm tido espaço no arsenal terapêutico (3-5). As opções do tratamento de suporte são a traqueostomia com ventilação mecânica assistida e marca-passo diafragmático em pacientes com nervos frênicos viáveis (2,8,9). O prognóstico é variado, dependendo da topografia específica da lesão. A evolução da doença se caracteriza pela imprevisibilidade da recuperação (1,3,5).

Referências

1. Stankiewicz JA, Pazevic JP. Acquired Ondine's curse. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 101(5):611-3.
3. Gozal D. Congenital central hypoventilation syndrome: an update. *Pediatr Pulmonol* 1998;26:273-82.
3. Victor M, Ropper A. Sleep and its abnormalities. In: Adam's and Victor's principles of neurology. 7th ed. Boston: McGraw-Hill; 2001. Pp. 414-21.
4. Haerer AF. DeJong's: the neurologic examination. 5th ed. Mississippi: Lippincott Williams & Wilkins; 1992. Pp. 85-270.
5. Burst JCM. Exame do paciente comatoso. Em: A prática da neurociência – das sinapses aos sintomas. 1ª ed. Nova Iorque: Reichmann & Afonso; 2000. Pp. 75-80.
6. Takeda S, Fujii Y, Kawahara H, Nakahara K, Matsuda H. Central alveolar hypoventilation syndrome (Ondine's curse) with gastroesophageal reflux. *Chest* 1996;110(3):850-2.
7. Bogousslavsky J, Khurana R, Deruaz JP, et al. Respiratory failure and unilateral caudal brainstem infarction. *Annals Neurol* 1990; 28:668-73.
8. Olson TS, Woodson GE, Heldt GP. Upper airway function in Ondine's curse. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;118:310-2.
9. Chervin RD, Guilleminault C. Diaphragm pacing: review and reassessment. *Sleep* 1994; 17(2):176-87.

Leucemia linfocítica aguda¹

Tor Gunnar Hugo Onsten², Marcelle Cerski³, Antonio Carlos K. Putten³, Tatiana G. e Silva⁴, Tania W. Furlanetto⁵

O artigo apresenta e discute o caso de uma paciente de 38 anos, negra, internada no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, apresentando febre, emagrecimento, petéquias, esplenomegalia e sopro sistólico. Foi medicada com cefepime EV. Através do exame de medula óssea, realizou-se o diagnóstico de leucemia linfocítica aguda (LLA) pré-B. A paciente recebeu transfusões de hemácias e quimioterapia com vincristina e daunorubicina. Seis dias após a internação, a paciente apresentava ansiedade e taquipnéia. Recebeu diazepam 5 mg. Sofreu várias paradas cardiorrespiratórias e evoluiu ao óbito.

Unitermos: Leucemia linfocítica aguda; parada cardiorrespiratória; taquipnéia.

Acute lymphocytic leukemia

This article presents and discusses the case of a 38 year-old black female patient admitted to Hospital das Clínicas de Porto Alegre with fever, weight loss, petechiae, splenomegaly and systolic murmur. The patient received IV cefepime. The results of bone marrow tests were consistent with the diagnosis of pre-B acute lymphocytic leukemia (ALL). The patient received erythrocyte transfusions and chemotherapy with vincristine and daunorubicin. Six days after the admission, the patient presented anxiety and tachypnea. Diazepam 5 mg was administered. The patient had several episodes of cardiorespiratory arrest and died.

Key-words: Acute lymphocytic leukemia; cardiorespiratory arrest; tachypnea.

Revista HCPA 2002;22(1): 46-49

Apresentação do caso

Uma paciente negra de 38 anos de idade foi transferida de outro hospital para o Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), em 17 de abril de 2002, por febre, emagrecimento e petéquias. A paciente estava bem até janeiro de 2002, quando começou a apresentar episódios de febre, emagrecimento e queixas

ginecológicas. No momento da internação, apresentava febre, emagrecimento, petéquias, esplenomegalia e sopro sistólico. O hemograma mostrou anemia, plaquetopenia e presença de blastos. Os exames bioquímicos mostraram grande aumento de desidrogenase láctica e ácido úrico no sangue. No dia 18 de abril, iniciou-se a administração de cefepime EV. O exame da medula foi compatível com o

¹ Sessão anátomo-clínica apresentada em setembro de 2002, sob a coordenação do Prof.Dr. Matias Kronfeld. Correspondência: Rua Ramiro Barcellos 2350, CEP 90035-000, Porto Alegre, RS, Brasil.

² Serviço de Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

³ Serviço de Patologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

^{4,5} Hospital de Clínicas de Porto Alegre

diagnóstico de leucemia linfocítica aguda (LLA) pré-B. A partir do dia 19 de abril, a paciente ficou apirética. Foram administradas transfusões de hemácias nos dias 18, 19 e 22 de abril e de plaquetas, nos dias 18, 20, 21 e 22 de abril. Foi iniciada quimioterapia com vincristina e daunorubicina. Na manhã do dia 22 de abril, apresentou aumento da frequência respiratória (FR = 26 mpm), tosse seca e sibilos. O quadro clínico permaneceu inalterado até às 22h30min, quando apresentou ansiedade e aumento da FR (44 mpm). Após avaliação pelo médico de plantão, recebeu diazepam 5 mg. A paciente estava sem febre e recebia transfusão de hemácias. À 1h20min do dia 23 de abril, foi reavaliada, permanecendo ansiosa, taquipnéica (FR = 38

mpm) e apirética; a ausculta cardíaca mostrava ritmo regular, dois tempos, ainda recebendo transfusão. Recebeu novamente diazepam. Às 22h20min, foi novamente avaliada, apresentando-se bastante angustiada e taquipnéica (FR = 48 mpm); a temperatura axilar era 37,9°C, e a paciente recebia transfusão. Às 2h30min, apresentou parada cardiorrespiratória (PCR), que foi revertida. Transferida ao CTI, a gasometria mostrou PaO₂ = 48 mmHg e saturação da hemoglobina de 50%; a radiografia de tórax evidenciou extensas consolidações bilaterais. Apresentou novas PCRs e evoluiu ao óbito às 4h30min. A tabela 1 mostra a evolução da paciente e os resultados dos exames laboratoriais.

Tabela 1. Resumo de sinais vitais, exames e procedimentos

	Data						
	17/4	18/4	19/4	20/4	21/4	22/4	23/4
T (°C)	> 38	> 38	< 38	< 38	< 38	< 38	< 38
PA	N	N	N	N	N	N	N
FR	N	N	N	N	N	A	A
Número de plaquetas	13	—	—	21	—	—	12
TP (%)	—	70	—	58	—	—	55
Cefepime	—	4 g	4 g	4 g	4 g	4 g	4 g
QT	—	—	—	—	—	—	D1
Conc Hem	1	1	—	—	—	1	≥1
Conc Plaq	10	—	—	—	7	4	7
Evolução	E	E	E	E	E	E	Óbito

T: temperatura axilar; N: normal; FR: frequência respiratória; TP: tempo de protrombina; QT: quimioterapia; Conc.Hem/Conc Plaq: Número de unidades de concentrado de hemácias/plaquetas transfundidos; E: estável.

Discussão

Dr. Tor Onsten - O que chama atenção no presente caso é a rápida evolução a óbito por insuficiência respiratória. A paciente foi internada com febre e sangramento. A normalização da curva térmica, após o início da administração de cefepime, sugere que a infecção apresentada no momento da internação, mesmo sem identificação do germe, tenha sido controlada. A paciente já apresentava taquipnéia sem febre na manhã do dia 22 de abril. A taquipnéia se agravou, a partir das 22h30min, evoluindo para insuficiência respiratória, parada cardíaca às 2h30min e óbito às 4h30min. Não havia evidências de insuficiência cardíaca. O quadro clínico laboratorial de insuficiência respiratória na presença de extensas consolidações pulmonares bilaterais é compatível com edema ou sangramento pulmonar. A paciente apresentava plaquetopenia e tempo de protrombina prolongado. Esses fatores contribuem para a ocorrência de sangramento, caso haja uma lesão associada. O edema pulmonar pode ter causa cardiogênica (insuficiência ou falência) ou não-cardiogênica (lesão endotelial causada por mecanismos imunológicos ou agentes biológicos). No caso desta paciente, não há evidência de insuficiência ou falência cardíaca, tornando pouco provável um edema pulmonar de origem cardiogênica.

Dois problemas podem, então, explicar o quadro desta paciente: edema pulmonar não-cardiogênico e/ou sangramento, pois mesmo que uma causa de edema não-cardiogênico predomine (mecanismo imunológico ou infeccioso levando a dano endotelial), certamente haverá algum grau de sangramento. Infecções bacterianas costumam causar febre, o que não ocorreu neste caso. Agentes atípicos oportunistas e vírus podem eventualmente estar presentes sem manifestar hipertermia. É importante notar que a paciente estava recebendo transfusão de hemácias às 22h30min e continuou recebendo até a primeira parada cardiorrespiratória. Transfusões sangüíneas podem

estar associadas a um quadro denominado de TRALI (*transfusion related acute lung injury* ou lesão pulmonar aguda causada por transfusão). Essa entidade deve ser considerada, para explicar a evolução da paciente. Caracteriza-se por um quadro de edema pulmonar não-cardiogênico com taquipnéia e redução da saturação de O₂ das hemácias, que em geral ocorre dentro de 4 horas após o início de uma transfusão. É relativamente freqüente, ocorrendo em 1/4.500 transfusões, mas nem sempre é diagnosticada. A lesão pulmonar é mediada por leucócitos do doador e/ou leucoaglutininas, presentes no sangue transfundido, que levam a um dano capilar pulmonar por desgranulação, ativação de complemento e/ou leucostasia, provocando edema. As hipóteses mais prováveis para esta rápida evolução a edema pulmonar e insuficiência respiratória são TRALI e/ou infecção atípica.

Dra. Marcelle Cerski - Ao exame externo, constatou-se a presença de múltiplas petéquias em todo corpo. À abertura das cavidades, evidenciou-se a presença de 80 ml de líquido amarelo-citrino no saco pericárdio.

O exame macroscópico dos órgãos revelou grande hepato-esplenomegalia (fígado 3.200 g – peso esperado: 1.500 a 1.800 g; baço 1.050 g – peso esperado: 150 a 200 g). A microscopia desses órgãos demonstrou importante infiltração blástica na polpa vermelha do baço e nos espaços-porta e sinusóides hepáticos. A medula óssea apresentava infiltração difusa, e os linfonodos, infiltração focal pelas mesmas células, conforme a figura 1. As células blásticas apresentavam cromatina condensada, ausência de nucléolos visíveis e citoplasma agranular escasso. A imunofenotipagem mostrou se tratar de uma leucemia linfoblástica aguda de linhagem B. Os pulmões pesaram em conjunto 1.600 g (peso esperado: 650 a 1.000 g). Evidenciou-se edema intra-alveolar difuso bilateral com áreas multifocais hemorrágicas, além de membranas hialinas revestindo numerosos alvéolos, caracterizando um quadro de dano alveolar difuso – fase exsudativa, conforme a figura 2.

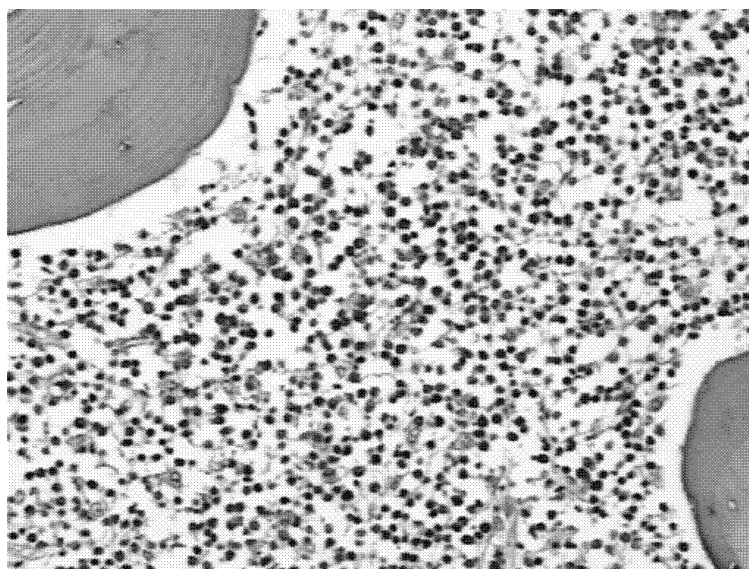


Figura 1: Medula óssea com infiltração difusa por blastos (HE 50 X).

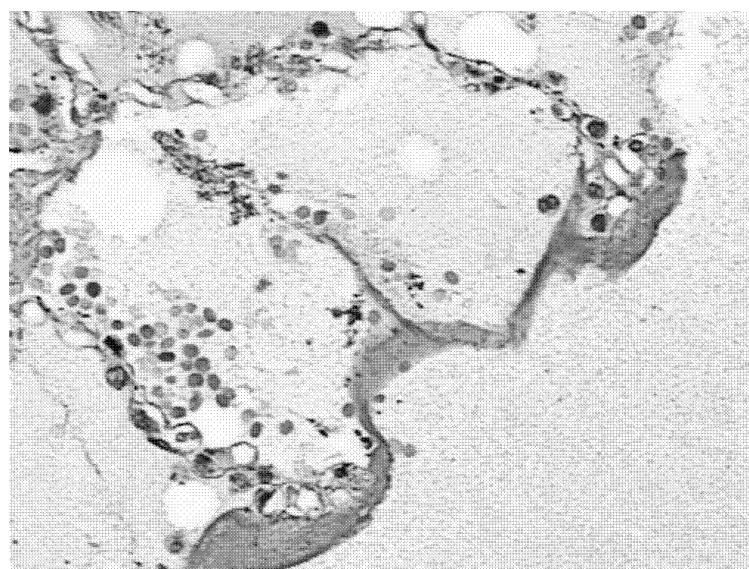


Figura 2: Pulmão com dano alveolar difuso (HE 100 X).

Observamos, ainda, focos de hemorragia subaracnóidea em regiões parietoccipital (4,5 x 2,5 cm) e fronto-temporal (2,5 x 2 cm) direitas; degeneração hidrópica em túbulos renais proximais e rarefação e degeneração das células de Purkinje no cerebelo.

A doença básica foi leucemia linfocítica aguda (LLA) de linhagem B, e a *causa mortis* foi dano alveolar difuso (pulmão de choque).

Referências

1. Beutler E. Preservation and clinical use of erythrocytes and whole blood. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U, editors. *Williams Hematology*. New York: McGraw-Hill; 2001. Pp. 1887.
2. Snyder EL. Transfusion reactions. In: Hoffman R, Banz EJ Jr, Shattil SJ, Silberstein LE, Benz EJ. *Hematology, basic principles and practice*. New York: Churchill Livingstone; 2000. Pp. 2306.
3. Brecher ME. Platelet and granulocyte antigens and antibodies. In: Tyler V, editor. *Technical Manual of the American Association of Blood Banks*. Bethesda: AABB; 1999. Pp. 352.

Elementos básicos do termo de consentimento para pesquisa

Informed consent in research: basic issues

José Roberto Goldim¹, Carlos Fernando Francisconi²,
Márcia M. Raymundo³

Revista HCPA 2002;22(1):50-52

Introdução

Na avaliação de projetos de pesquisa pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP), o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido é o item que mais gera retorno do projeto para os autores promoverem alguma adequação (1). O processo de obtenção do consentimento informado é muito mais amplo que a simples elaboração do Termo de Consentimento. Esse processo inclui a escolha da pessoa mais qualificada para a sua obtenção e a forma como os participantes são convidados, a seleção das informações que serão compartilhadas, assim como o local e o tempo adequados. A finalidade desse processo é obter a manifestação livre e adequadamente informada do indivíduo que está sendo convidado a participar da pesquisa. O Termo de Consentimento não substitui esse processo, serve apenas para documentar e permitir resgatar informações do projeto de pesquisa por parte dos participantes (2).

O projeto de pesquisa é o documento que permite ao CEP verificar a sua adequação (3). Da mesma forma, o Termo de Consentimento deve esclarecer adequadamente o participante da pesquisa. São níveis diferentes de informação e de avaliação: o CEP tem a função de salvaguardar a sociedade contra abusos e inadequações, o participante defende seus melhores interesses pessoais.

Linguagem

Deve ser elaborado um texto claro e acessível. Os cuidados mais importantes dizem respeito ao vocabulário e à estrutura do texto. Deve-se evitar o uso de terminologia técnica de difícil compreensão por uma pessoa leiga. A estrutura do texto deve ser compreensível para o nível de escolaridade dos participantes. O cuidado mais importante ao redigir o Termo de Consentimento é evitar frases e parágrafos muito longos. Todos os documentos deverão ser chamados de "Termo de Consentimento Livre e Esclarecido".

Informações sobre o projeto

Informações básicas, tais como os objetivos e os procedimentos de pesquisa, devem ser claramente apresentadas. Deve-se evitar frases como: "foram fornecidas todas as informações necessárias à compreensão do projeto". Caso haja, por questões metodológicas, a necessidade de omitir informações, essa situação deverá ser formalmente apresentada ao CEP, que poderá autorizar a situação excepcional. O uso de placebo e a utilização de alocação aleatória dos participantes em grupos experimental e controle não se enquadram nessa situação.

¹ Professor doutor de Bioética, UFRGS e PUCRS. Biólogo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

² Professor adjunto, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, PUCRS e UFRGS. Coordenador do Programa de Apoio aos Problemas de Bioética, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

³ Bióloga, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Mestre em Ciências Biológicas: Fisiologia, UFRGS

Riscos e desconfortos

Devem ser descritos os desconfortos e riscos, incluindo o tempo de duração previsto para o envolvimento do voluntário com a pesquisa. É importante diferenciar quais são os desconfortos e riscos que fazem parte do projeto de pesquisa daqueles que são da rotina de atendimento assistencial dos voluntários. Somente as situações que ocorrem em função da pesquisa devem ser incluídas.

Benefícios

Devem ser apresentados os benefícios que podem ser esperados com a realização do projeto, tanto individuais como coletivos. Nos projetos de pesquisa não clínica, isto é, naqueles em que não há benefício direto para o participante, o voluntário deverá ser adequadamente informado sobre essa característica da investigação. Nesse item não devem ser utilizados argumentos emocionais.

Alternativas

Devem ser esclarecidas as alternativas existentes para a situação clínica que estiver sendo pesquisada (sempre deve-se considerar a possibilidade da recusa em participar do projeto).

Acompanhamento assistencial

O participante deve ser informado que o pesquisador deverá ser contatado na eventualidade de um dano ou efeito adverso associado à pesquisa. Quando a pesquisa envolve riscos capazes de gerar a necessidade de atendimento de urgência, deve-se indicar claramente o local a ser procurado pelo participante.

Voluntariedade

O direito de não participar ou de se retirar do estudo, a qualquer momento, deve ser assegurado ao voluntário, sem que isso represente qualquer tipo de prejuízo para o voluntário ou para pessoas vinculadas a ele por parte da instituição onde o projeto está sendo realizado. Indivíduos que fazem parte de grupos vulneráveis devem receber atenção especial.

Confidencialidade, privacidade e anonimato

Deve-se fornecer garantias de proteção da privacidade de dados pessoais. Não se garante o sigilo dos dados coletados, pois não poderia haver a divulgação dos resultados do projeto. Os pesquisadores devem se comprometer em não divulgar dados que permitam a identificação dos participantes, tais como nomes, iniciais, números de identificação de prontuários e outros cadastros institucionais. Nos projetos que serão monitorados por um patrocinador externo, que deve ser identificado, ou por uma agência governamental de acompanhamento e fiscalização, essa informação deve constar claramente no Termo de Consentimento. Deve-se informar ao participante que somente pessoas autorizadas terão acesso aos seus dados de identificação.

Uso de imagem

Caso seja necessário utilizar imagens obtidas com os participantes do projeto, deverá ser solicitada uma Autorização para Uso de Imagem, que pode ser incluída como um item dentro do Termo de Consentimento ou como um documento à parte. Nessa autorização deverá constar o tipo de meio, a forma e a utilização previstos para as imagens.

Ressarcimento

As formas de ressarcimento das despesas decorrentes da participação na pesquisa, caso existam, devem ser explicitadas. Habitualmente esse ressarcimento deve cobrir as despesas de transporte e alimentação. Eventualmente pode ser ressarcido o valor equivalente ao tempo despendido com a participação na pesquisa. Os valores não devem ser de tal monta que possam gerar um possível conflito de interesses entre o ganho possível e a voluntariedade na participação.

Indenização e compensação por eventuais danos decorrentes da pesquisa

As formas de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa

devem ser esclarecidas. Caso haja uma apólice de seguro, esta informação também deverá ser dada ao participante.

Novas informações

Deve-se informar ao participante que sempre que o pesquisador tiver uma nova informação relevante que altere o que foi previsto inicialmente no projeto, essa informação será encaminhada ao CEP para revisão do Termo de Consentimento.

Material biológico

Nas pesquisas que envolvam a utilização de material biológico do voluntário, deverá ser explicitado o destino final do referido material. Se o mesmo for conservado para uso posterior, ou ainda, se houver possibilidade de multiplicação do mesmo como, por exemplo, em culturas de células, deve ser solicitada a sua autorização específica. Em tal situação, deverá ficar bem claro que nenhum uso comercial do referido material poderá ser feito sem prévia autorização do voluntário ou de seu representante legal.

Identificação dos pesquisadores e forma de contato

No Termo de Consentimento deverá haver a clara identificação do Pesquisador

Responsável e, quando for necessário, dos pesquisadores associados. Deve-se fornecer um telefone de contato para permitir que o participante possa dirimir eventuais dúvidas que possam surgir mesmo após a sua autorização.

Assinaturas e arquivamento

O Termo de Consentimento deverá ser preenchido em duas vias de igual teor, ambas identificadas com o nome do participante e do representante legal, se houver, datadas e assinadas. Uma delas é fornecida ao sujeito da pesquisa, ou ao seu representante legal, e a outra fica arquivada pelo pesquisador. É recomendável que o membro da equipe que obteve o consentimento esteja identificado pelo nome e assinatura.

Referências

1. Raymundo MM, Gazzalle A, Boer APK, Nogueira LAD, Thormann BM, Goldim JR. Avaliação de projetos de pesquisa no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. 22ª Semana Científica do HCPA. URL:<http://www.hcpa.ufrgs.br/siteroot/eventos/semanacientifica22/buscatitulo.htm>
2. Clotet J, Goldim JR, Francisconi CF. Consentimento Informado e a sua prática na assistência e pesquisa no Brasil. Porto Alegre: EDIPUCRS; 2000.
3. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 196/96.

REVISTA HCPA
www.hcpa.ufrgs.br/revista

Publicação quadrimestral do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, desde 1981.

Normas para publicação

A Revista HCPA publica trabalhos na área biomédica. Os artigos enviados para avaliação pelo Conselho Editorial poderão ser submetidos em português, inglês ou espanhol. Todos os artigos serão avaliados pelo Conselho Editorial, com base no parecer de dois revisores. Informações sobre submissão de artigos e cópias das normas para publicação podem ser solicitadas ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação no seguinte endereço: Revista HCPA, Grupo de Pesquisa e Pós Graduação, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tipos de colaboração

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

Artigos originais. São contribuições novas ao campo de conhecimento, apresentadas de forma a possibilitar a avaliação crítica e global e a replicação por outros investigadores. Os artigos originais podem descrever trabalhos observacionais ou experimentais, prospectivos ou retrospectivos, descritivos ou analíticos. Os artigos submetidos nesta categoria não devem exceder 20 laudas.

Comunicações. Descrevem trabalhos observacionais ou experimentais em andamento, ou seja, os dados apresentados não são conclusivos. As comunicações

não devem exceder 15 laudas.

Artigos especiais. Esses artigos serão solicitados pelo Conselho Editorial e versarão sobre temas atuais ou de interesse permanente, abrangendo políticas de saúde, ensino, pesquisa, extensão universitária e exercício profissional. Também serão considerados nesta categoria artigos clínicos que expressem experiência de grupos ou opinião pessoal de relevância e profundidade, além de artigos de atualização sobre as mais variadas áreas abrangidas pela linha de divulgação científica e tecnológica da Revista. Os artigos especiais não devem ter mais de 25 laudas.

Relatos de casos. Os relatos de casos devem descrever achados novos ou pouco usuais, ou oferecer novas percepções sobre um problema estabelecido. O conteúdo deve se limitar a fatos pertinentes aos casos. Relatos de um caso único não devem exceder três laudas, conter até duas ilustrações

e ter menos de 15 referências bem selecionadas, já que o objetivo dos relatos não é apresentar uma revisão bibliográfica.

Sessões anátomo-clínicas. Esta seção publicará uma seleção de assuntos relevantes de sessões anátomo-clínicas previamente apresentadas no HCPA.

Cartas ao Editor.

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

Instruções para os autores

A Revista HCPA adota o estilo Vancouver para publicação de artigos (conforme Can Med Assoc J 1997;156(2):270-7). As instruções relativas ao estilo Vancouver também estão disponíveis no Grupo de Pesquisa

e Pós-Graduação (GPPG) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Além disso, detalhes sobre o estilo Vancouver são descritos mais adiante.

Submissão dos trabalhos

Os autores deverão submeter três cópias da colaboração, juntamente com uma carta de apresentação do artigo dirigida ao Editor e uma cópia preenchida da Lista de Itens para Conferência da Revista HCPA, que pode ser encontrada ao final das Instruções para os Autores. Só serão considerados para publicação artigos experimentais que documentarem a aprovação pelo Comitê de Ética da instituição na qual o estudo foi desenvolvido. Os artigos deverão ser submetidos em laudas de tamanho A4 (21 x 29,7 cm), com margens de no mínimo 2,5 cm. O texto deverá ser datilografado em espaço duplo, na fonte Arial 11. Todas as páginas devem ser numeradas, começando pela página de rosto.

A Revista aceitará para avaliação artigos em português, inglês ou espanhol. Colaborações deverão ser enviadas para o seguinte endereço:

Revista HCPA
Grupo de Pesquisa e Pós
Graduação
Hospital de Clínicas de Porto
Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350
CEP 90035-003

Porto Alegre, RS, Brasil
Todos os artigos serão avaliados por pelo menos dois revisores. Quando os revisores sugerirem

modificações, os artigos serão reavaliados pelo Conselho Editorial depois da inclusão das modificações sugeridas. Quando um artigo for aceito para publicação o Conselho Editorial requisitará aos autores o envio de uma cópia em disquete (3½ polegadas) da versão final do artigo em Word. O texto em versão eletrônica deverá ser digitado sem formatação (sem estilos), alinhado à esquerda e sem separação de sílabas. O disquete deve ser identificado com data, nome e telefone do autor responsável e título abreviado do artigo.

Direitos autorais

Os autores cederão à Revista HCPA os direitos autorais das colaborações aceitas para publicação. Os autores poderão utilizar os mesmos resultados em outras publicações desde que indiquem claramente a Revista como o local da publicação original.

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

Página de rosto

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

TÍTULO da colaboração, em português e em inglês (ou em espanhol e em inglês).
NOME completo dos autores,

seguidos de credenciais e instituição a qual pertencem. Até CINCO unitermos com tradução para o inglês. Sempre que possível, os autores devem utilizar termos conforme os tópicos listados pelo Index Medicus (MeSH - Medical Subject Headings). ENDEREÇO completo, telefone e correio eletrônico do autor responsável pela correspondência.

Resumo

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

Os artigos de revisão e outras colaborações deverão apresentar resumos descritivos dos conteúdos abordados, de até 200 palavras, com tradução para o inglês.

Corpo do artigo

Os artigos originais e comunicações devem seguir o formato "IMRAD", ou seja, Introdução, Materiais e Métodos, Resultados e Discussão (e, opcionalmente, Conclusões). A introdução deve incluir o objetivo do trabalho, sua importância, a revisão da literatura pertinente e o desenvolvimento do assunto. A seção de Materiais e Métodos deve descrever as técnicas, estatísticas e outras formas de análise empregadas, de forma que seja possível a outros autores a repetição do experimento descrito. Os Resultados devem apresentar

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

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

Agradecimentos

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

Referências bibliográficas

As referências bibliográficas devem ser usadas para identificar a fonte de conceitos, métodos e técnicas derivadas de pesquisas, estudos ou experiências anteriores já publicadas; para embasar fatos e opiniões expressadas pelos autores; e para servir como guia para os leitores interessados em conhecer mais sobre pontos

específicos descritos no artigo.

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

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

Artigos de periódicos

Artigo padrão

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

Se o artigo tiver mais de seis autores, apenas os três primeiros nomes serão listados, seguidos de "et al.":

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

Organização como autor do artigo

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

Artigos sem autor

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

Volume com suplemento

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

Número com suplemento

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

Cartas ou outros tipos especiais de artigos

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

Livros e outras monografias

Autor pessoal

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

Editor ou compiladores como autor

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

Capítulo de livro

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

Anais de congresso

Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent advances in clinical

neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

Artigo apresentado em congresso

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

Tese ou dissertação

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

Outros tipos de materiais

Artigos de jornal

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

Audiovisuais

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

Artigos ou livros no prelo

Leshner AI. Molecular

mechanisms of cocaine addiction. N Engl J Med. No prelo 1996.

Material eletrônico

Artigo de periódico em formato eletrônico

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

Monografia eletrônica

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

Tabelas

As tabelas e quadros devem ser apresentados em folhas separadas e numerados consecutivamente com números arábicos (tabela 1, tabela 2, etc.). Todas as tabelas devem ser referidas no texto. Abreviaturas devem ser explicadas em notas, no final das tabelas. As notas devem ser indicadas com letras sobrescritas.

Figuras

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

Abreviaturas

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

Experiências com seres humanos e animais

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

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

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

REVISTA HCPA**LISTA DE ITENS PARA CONFERÊNCIA**

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

Nome do autor que recebe correspondência:

Data:

Telefone:

Fax/email:

PÁGINA DE ROSTO

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

CORPO DO ARTIGO

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

divisões principais: Introdução, Materiais e Métodos, Resultados e Discussão (e, opcionalmente, Conclusões).

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

REFERÊNCIAS

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

conforme o Index Medicus.

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

FORMATO GERAL

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

DIREITOS AUTORAIS

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

REVISTA HCPA
www.hcpa.ufrgs.br/revista

A quarterly journal published by Hospital de Clínicas de Porto Alegre since 1981.

Guidelines for Manuscript Submission

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

Information regarding submission and copies of the Guidelines for Manuscript Submission can be obtained from Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brazil.

Contents of the Journal

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

Original articles. These are reports of original research presented so as to allow critical evaluation and duplication by other researchers. Articles submitted to this section can be observational, experimental, prospective or retrospective, descriptive or analytic. Manuscripts should not be longer than 20 pages.

Communications. Reports of preliminary results derived from ongoing observational or experimental research can be submitted to this section. Manuscripts should not be longer than 15 pages.

Special articles. These will be requested by the Editorial Board from invited contributors. Special articles cover current topics or topics of permanent interest, including health policies, teaching,

research, extra-curricular activities, and professional issues; also, clinical papers that express the experience of a group of professionals or the personal opinion of recognized professionals; and state-of-the-art reports on various fields. Special articles are not to exceed 25 pages.

Case studies. These describe new or unusual findings, or new insights regarding specific problems. Case studies must be succinct and are limited to a description of the facts observed. These contributions should not be longer than three pages, with a maximum of two illustrations and 15 references. Case studies are not a review of literature.

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

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

Preparation of manuscripts

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

Submission

Authors will send three copies of the manuscript along with a covering letter addressed to the Editor and a completed checklist. A copy of the checklist can be found after these instructions.

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

page. If possible, authors should use Arial size 11 font.

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

Revista HCPA
Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350
Largo Eduardo Zaccaro Faraco
CEP 90035-003 Porto Alegre, RS, Brazil

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

Copyright

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

Face page

Manuscripts submitted to Revista HCPA must include a face page with the following information: TITLE; FULL name of all authors with credentials and institution of affiliation; Up to FIVE key words in English and Portuguese; the medical subject headings (MeSH) list of Index Medicus should be used. If suitable MeSH headings are not yet available for recently introduced terms, present terms may be used. Complete ADDRESS, telephone number, and email of the corresponding author.

Abstract

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

Body of the article

Original articles and communications must be organized according the "IMRAD" format: Introduction, Materials and Methods, Results, and Discussion. The introduction must state the objectives of the study being described and its importance; also, a review of relevant literature and the development of the topic must be presented in the Introduction.

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

Results must present, without comments, the data obtained following the experiments described in Materials and Methods.

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

Acknowledgments

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

References

References should be included to identify the source of concepts, methods, and technical procedures previously described and published; to base facts and opinions; and to guide readers interested in learning more about specific points mentioned in the article.

References should be numbered

consecutively in the order in which they are first mentioned in the text. Inside the text, references will appear in parentheses: "As several authors (1, 4, 7) have noted...." References which appear for the first time in tables or figures must be numbered in accordance with the sequence established by the first identification in the text of the particular table or figure. Examples of different types of references are shown below:

Articles in journal

Standard journal article

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

If the article has more than six authors, the first three names should be cited followed by "et al.": Parkin DM, Clayton D, Black RJ, et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br J Cancer* 1996;73:1006-12.

Organization as author:

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

No author given

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

Volume with supplement

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health*

Perspect 1994;102 Suppl 1:275-82.

Issue with supplement

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

Letters and other special articles

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

Books and other monographs

Personal author(s)

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

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

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

Chapter in a book

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

Conference proceedings

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

Conference paper

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

Dissertation

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

Other published materials

Newspaper article

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

Audiovisual material

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

Forthcoming publications

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

Electronic material

Journal article in electronic format

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

Monograph in electronic format

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

Tables

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

Figures

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

Abbreviations

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

Human and animal experiments

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

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

REVISTA HCPA

CHECKLIST

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

Corresponding author:

Date:

Telephone:

Fax/email:

FACE PAGE

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

BODY OF THE ARTICLE

- Abstract and key-words in English and Portuguese;
- Tables are numbered with Arabic numerals. All abbreviations have been explained in notes at the end of the table and indicated with superscript letters.
- Figures are numbered with Arabic numerals.
- The text is organized according to the IMRAD style.

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

REFERENCES

- All citations are indicated in the text with Arabic numerals, in order of appearance.
- References were checked and carefully formatted. Titles of journals were abbreviated according to the Index Medicus.

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

GENERAL FORMAT

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

COPYRIGHT

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