

# UNINGÁ

r e v i e w

ISSN 2178-2571



Nº **04(2)**

Outubro/ Dezembro  
2010

<b>Título:</b>	UNINGÁ Review
<b>Periodicidade:</b>	Trimestral
<b>Diretor Geral:</b>	Ricardo Benedito de Oliveira
<b>Diretor de Ensino:</b>	Ney Stival
<b>Diretor Acadêmico:</b>	Gervásio Cardoso dos Santos
<b>Diretora de Pós-Graduação:</b>	Gisele Colombari Gomes
<b>Editor-Chefe:</b>	Mário dos Anjos Neto Filho

## Corpo Editorial

Aissar Eduardo Nassif  
Ângela Maria Ruffo  
Antonio Machado Felisberto Junior  
Cleusa Maria Alves de Matos  
Daiane Pereira Camacho  
Edson Roberto Arpini Miguel  
Emilia Maria Barbosa Carvalho Kempinski  
Fabiano Carlos Marson  
Fábio Branches Xavier  
Gláucia Maruitti Otani  
Lucília Amaral Fontanari  
Marcos Maestri  
Maria do Rosário Martins  
Nelly Lopes de Moraes Gil  
Ney Stival  
Rogério Tiyo  
Vagner Marques de Moura  
Washington Rodrigues Camargo

A Revista UNINGÁ Review é um Projeto Especial para divulgação científica apenas em mídia eletrônica, estando inscrito na CPPG-UNINGÁ sob o número (171/2-2009), com gestão do Prof. Ms. Ney Stival, Diretor de Ensino da Faculdade INGÁ.

Todos os artigos publicados foram formalmente autorizados por seus autores e são de sua exclusiva responsabilidade.

As opiniões emitidas nos trabalhos aqui apresentados não correspondem, necessariamente, às opiniões da Revista UNINGÁ Review e de seu Corpo Editorial.



Prezado leitor, temos a satisfação de divulgar a quarta edição – volume dois - da Revista “UNINGÁ Review”, um projeto concebido para possibilitar a publicação de artigos científicos de revisão da literatura que possuam relevância em suas respectivas áreas do saber científico.

Aproveitamos a oportunidade para agradecer aos autores dos trabalhos que abrilhantam esta edição.

Queremos ainda, convidar os autores de trabalhos científicos que se enquadram em nosso escopo editorial para o envio de seus artigos para análise editorial, para quem sabe, compor a nossa quinta edição, no mês de outubro de 2010.

Boa leitura!

Mário dos Anjos Neto Filho  
Editor-Chefe



- 1- **Controle farmacológico do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade pelo uso de cloridrato de metilfenidato.** Rafael de Souza Oxenford PIRES; Mário dos Anjos NETO FILHO.....06
- 2- **O uso do minoxidil associado à tretinoína no tratamento da alopecia androgenética.** Diego Della RIVA; Geysse Freitas FERRARI.....15
- 3- **Os benefícios do ácido hialurônico no envelhecimento facial.** Angélica Fernanda GARBUGIO; Geysse Freitas FERRARI.....25
- 4- **A importância do ácido fólico na prevenção da malformação congênita.** Caroline Scilovski AVANCINI; Tielees Carina de Oliveira DELANI; Vanessa Aparecida MARCOLINO.....37
- 5- **Fracionamento do sangue em hemocomponentes.** Diego Fernando Lanziani PINNA; Gerson ZANUSSO JÚNIOR.....46
- 6- **Consequências do álcool na gravidez e lactação: a importância da assistência farmacêutica na prevenção da síndrome alcoólica fetal.** Lorena Maria Bernardes da SILVA; Carmen Lúcia Ruiz SCHLICHTING.....55
- 7- **Aspectos toxicológicos da planta “comigo-ninguém-pode” (*Dieffenbachia sp.*).** Ana Luísa Veit Ribeiro da SILVA; Tânia Mara Antonelli USHIROBIRA.....64
- 8- **Ginástica laboral: um estudo de revisão.** Fernanda Figueiredo ZANETTE; Anderson da Silva HONORATO.....70
- 9- **Papilomavirus humano e a vacina profilática.** Camila Minholi GALANA; Rogério TIYO; Fernanda Lago SPITZNER.....80
- 10- **Doenças Neurodegenerativas.** Juliana Antunes da Rocha; Leandro Silva PIVATO.....90
- 11- **Próstata e principais patologias.** Raul Marciel CASADO; Rafaela Assoni CASADO; Leandro Silva PIVATO.....112

## CONTROLE FARMACOLÓGICO DO TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE PELO DO USO DE CLORIDRATO DE METILFENIDATO

### PHARMACOLOGICAL CONTROL OF THE DISORDER ATTENTION DEFICIT AND HYPERACTIVITY BY THE USE OF METHYLPHENIDATE HYDROCHLORIDE

RAFAEL DE SOUZA OXENFORD PIRES. Acadêmico do Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade INGÁ.

MÁRIO DOS ANJOS NETO FILHO. Farmacêutico e Bioquímico, Mestre e Doutor em Farmacologia e Professor Adjunto da Disciplina de Farmacologia da Faculdade INGÁ

**Endereço para correspondência:** Rafael de Souza Oxenford Pires - Rua São João, 139, ap. 02 – zona 07, CEP: 87030-200 Maringá, Paraná, Brasil. [rafoxen@hotmail.com](mailto:rafoxen@hotmail.com)

#### RESUMO

O Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é caracterizado por desatenção, atividade motora excessiva e impulsividade inadequadas e presentes em ao menos dois ambientes distintos. Estudos nacionais e internacionais situam a prevalência do TDAH entre 3% e 6%, sendo em sua maioria, realizados com crianças em idade escolar. Embora a etiologia do TDAH ainda seja desconhecida, a influência de fatores biológicos é fortemente indicada por pesquisas recentes. O TDAH tem um curso crônico e está associado a uma série de complicações na infância, adolescência e vida adulta. As consequências incluem baixo rendimento acadêmico e profissional, maiores riscos para transtornos anti-sociais e dependência química. Embora sua etiologia ainda não esteja totalmente esclarecida, existem fortes evidências mostrando que os genes desempenham um papel importante na doença, bem como o transportador de dopamina (DAT). O DAT também é o principal sítio de ação do metilfenidato, que é o estimulante mais usado no tratamento do TDAH. O metilfenidato bloqueia a ação do DAT aumentando as concentrações sinápticas de dopamina. Esta evidência justifica o gene transportador de dopamina (DAT1) como um candidato central no TDAH.

**PALAVRAS-CHAVE:** TDAH, Metilfenidato, Tratamento farmacológico.

#### ABSTRACT

The disorder and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is characterized by inattention, excessive motor activity and impulsiveness inappropriate and present in at least two distinct environments. National and international studies place the prevalence of ADHD between 3% and 6%, and mostly done with school age children. Although the etiology of ADHD is still unknown, the influence of biological factors is strongly indicated by recent surveys. ADHD has a chronic course and is associated with a number of complications in childhood, adolescence and adulthood. The consequences include low academic and professional higher risk for antisocial disorders and chemical dependency. Although its etiology is still not completely understood, there is strong evidence that genes play an

important role in disease as well as the dopamine transporter (DAT). DAT is also the main site of action of methylphenidate, which is the most widely used stimulant in the treatment of ADHD. Methylphenidate blocks the action of DAT, increasing synaptic dopamine concentrations. This evidence justifies the dopamine transporter gene (DAT1) as a central candidate for ADHD.

**KEYWORDS:** ADHD, methylphenidate, Pharmacological treatment.

## INTRODUÇÃO

O Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH), também chamado de Distúrbio do Déficit de Atenção (DDA) é um transtorno psiquiátrico que causa prejuízo significativo desde a infância, mas que igualmente tem um impacto negativo na vida adulta, para aqueles indivíduos que permanecem com o transtorno (ABDA, 2010).

O TDAH caracteriza-se atualmente como uma das desordens médicas mais bem estudadas, com demonstrado impacto clínico e epidemiológico, forte base genética e neurobiológica e terapêutica efetiva disponível (SOUZA, 2007).

Estudos neuropsicológicos demonstram que indivíduos afetados por este transtorno são facilmente distraídos, apresentam pouca capacidade para filtrar estímulos periféricos, dificuldade em manter a atenção, em organizar e planejar tarefas, pobre controle inibitório e hiperatividade motora (POLANCZYK, 2005).

Trata-se de um distúrbio mental com início na infância entre crianças em idade escolar, sua prevalência é de 3 a 5.29% (a prevalência deste transtorno em crianças tem se mostrado bastante variável na literatura com taxas que variam desde 1% até próximo de 20%, embora a grande maioria dos estudos fique na faixa de 3 a 6%) sendo que é esperado que até 60% dos indivíduos com o transtorno persistem com sintomas durante a adolescência e a idade adulta. A doença é aproximadamente 4 vezes mais comum em meninos do que meninas, uma revisão sistemática da literatura documentou a presença deste transtorno em todo o mundo, ocorrendo mínima participação da localização geográfica na variabilidade das estimativas da sua prevalência. Estudos familiares apontam para a grande importância de componentes genéticos na etiologia deste transtorno (McCARTHY, 2009).

Estudos realizados através de SPECT em crianças com TDAH, observou uma assimetria na região frontal e temporal, com redução do fluxo frontal e parietal, à esquerda, sendo que a diminuição perfusional foi mais acentuada no lobo frontal (SZOBOT, 2002). Outro estudo, com rigoroso controle das comorbidades psiquiátricas e neurológicas, constatou uma redução significativa do metabolismo cerebral, principalmente na região frontal anterior esquerda, inversamente proporcional à severidade dos sintomas do TDAH (ZAMETKIN, 1993).

A existência da forma adulta do Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade foi oficialmente reconhecida pela Associação Americana de Psiquiatria em 1980, por ocasião da publicação do DSM-III (Diagnostic and Statistical Manual, 3rd edition). Ainda hoje, não obstante, esta condição frequentemente persiste em controversa no meio médico, com critérios diagnósticos discutíveis e fronteiras ainda incertas; assim, este diagnóstico é raramente realizado, persistindo (erroneamente) o estereótipo de um transtorno acometendo meninos hiperativos que apresentam desempenho escolar inadequado (WILENS, 2004).

### **Etiologia do Transtorno**

Apesar do grande número de estudos já realizados, as causas do TDAH ainda não estão bem esclarecidas. Acredita-se que complicações gestacionais e no parto, tabagismo

materno durante a gestação, ambiente familiar adverso são considerados importantes fatores de risco. Entretanto, a influência de fatores genéticos e ambientais no seu desenvolvimento é amplamente aceita na literatura (SHAW, 2007).

A definição de tipos de TDAH pelo DSM-IV, assim como as diferentes formas de tratamento, e as várias doenças que podem coexistir com este transtorno mostram que, pelo menos ao nível fenotípico o TDAH é uma patologia bastante heterogênea (DSM-IV, 1994).

Considerando que o TDAH apresenta casos muito diversos, ou seja, uma significativa heterogeneidade clínica, é bem provável que isso se reflita numa heterogeneidade etiológica. Isto significa que fatores genéticos e ambientais diferentes devem atuar na manifestação das características que compõem os vários quadros clínicos do TDAH (GENRO, 2008).

Embora uma alta herança tenha sido descrita em muitos estudos, essas estimativas foram obtidas considerando o TDAH como uma categoria diagnóstica única. É possível que esta definição não represente um fenótipo válido geneticamente, e que existam aspectos ou subtipos etiológicos mais ou menos herdáveis dentro do TDAH. Fatores preditivos da persistência nos adultos incluem história familiar de TDAH, comorbidade psiquiátrica, e adversidades psicossociais (SONUGA-BARKE, 2005).

## **Sintomas do TDAH**

O TDAH é um transtorno neurobiológico que se caracteriza por sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade; os sintomas geralmente são percebidos precocemente na infância e devem se manifestar em pelo menos dois contextos diferentes. Assim um indivíduo com TDAH mantém a tríade de sintomas de desatenção, inquietude e impulsividade em graus variados (tipo combinado) (MATTOS, 2006).

Os sintomas de desatenção incluem: dificuldade em sustentar a atenção pelo tempo necessário, dificuldade em alternar o foco entre duas ou mais tarefas, perdas e esquecimentos de objetos, dificuldade em memorizar e em recordar informação já aprendida, desorganização, elevada distraibilidade (ser facilmente distraído da tarefa devido a estímulos irrelevantes – que podem ser externos, como ruídos, ou internos, como os próprios pensamentos ou idéias). Os sintomas de hiperatividade/impulsividade incluem: dificuldade em esperar sua vez, dificuldade em permanecer sentado quando isso é necessário, balançar as mãos ou os pés quando tem de permanecer sentado, interromper ou se intrometer nos assuntos dos outros, falar demais, etc (SILVA, 2003).

O curso clínico desta patologia é bastante heterogêneo, assim os sintomas podem persistir na adolescência e inclusive na vida adulta. Estudos demonstraram que sintomas de hiperatividade e impulsividade tendem a diminuir mais precocemente, enquanto os de desatenção, desorganização e distração são mais duradouros. A maioria dos estudos que analisa a persistência na vida adulta encontra taxas consideráveis, que variam de 58 a 80%, mostrando que a doença tende a ser crônica (GENRO, 2008).

Adultos com TDAH tendem a apresentar déficits cognitivos adicionais, especificamente déficits de função executiva, que incluem dificuldades organizacionais, na administração do tempo, no planejamento e no processo de tomada de decisões. Com frequência apresentam um histórico de fracassos ao longo da vida com evidente comprometimento da auto-estima. Outras doenças que aparecem frequentemente associadas ao TDAH são: transtornos de ansiedade (em torno de 25%), transtornos de aprendizagem (10 a 25%) e depressão (15 a 20%) (WEISS, 2004).

Por fim, o desencadeamento de todos esses sintomas é dependente de estímulos sócio-ambientais, onde pode ou não ser manifestado logo na infância ou em outro momento da vida do indivíduo. O modelo neurobiológico para TDAH sugere a implicação de vários genes na etiologia do transtorno, cada um deles com um pequeno efeito. A suscetibilidade genética de cada indivíduo com o transtorno pode variar grandemente, e a expressão destes



genes em um transtorno definível pode também depender da demanda imposta pelas adversidades ambientais (REINHARDT, 2007).

### **Fisiopatologia do TDAH**

Além das funções anormais e do tamanho reduzido do córtex pré-frontal (CPF) em pessoas com TDAH, lesões desta estrutura no hemisfério cerebral direito produzem sintomatologia clínica do transtorno. Dados de estudos neuropsicológicos de crianças com TDAH demonstram tais processos claramente relacionados ao lobo frontal e áreas subcorticais (ARNSTEN, 2005).

Algumas regiões encefálicas primariamente moduladas por redes noradrenérgicas como o lócus coeruleus e a região parietal superior direita, parecem estar envolvidas em processos de atenção seletiva. Essas disfunções noradrenérgicas interfeririam ainda, na transmissão dopaminérgica em outras áreas do cérebro (GENRO, 2008).

Estudos estruturais de neuroimagem demonstraram algumas alterações consistentes no cérebro de pacientes com TDAH. Hoje, é amplamente aceito na literatura que os cérebros de crianças com TDAH são significativamente menores, em média, do que cérebros de crianças controle. Uma recente meta-análise de estudos de imagem estruturais confirma uma redução global do cérebro para pacientes com TDAH e indica que as maiores diferenças encontram-se no vermis cerebelar, no corpo caloso, no volume cerebral total e direito; e no caudato direito. Estudos de neuroimagem funcionais corroboram os estudos estruturais sugerindo um déficit no sistema fronto- subcortical pra explicar a fisiopatologia do TDAH (VALERA, 2007).

Um estudo recente propõe que a natureza da disfunção cerebral no TDAH possa estar relacionada a um atraso na maturação do córtex. Este estudo comparou 223 imagens cerebrais de crianças com TDAH com 223 imagens de crianças sem a doença, e concluiu que o padrão do desenvolvimento cerebral é semelhante entre os dois grupos, porém o desenvolvimento difere no tempo, ou seja, a doença parece estar mais relacionada a um atraso no desenvolvimento do que a um desvio neste processo. O atraso na maturação foi mais proeminente em regiões pré-frontais. Essas regiões são importantes no controle de processos cognitivos e foram previamente implicadas no TDAH (SHAW, 2007).

Estudos neuropsicológicos, de neuroimagem e de neurotransmissores convergem para uma disfunção fronto-subcortical envolvida no transtorno, embora atualmente outras regiões são apontadas como importantes para base neurobiológica do TDAH, como o cerebelo e o corpo caloso (GENRO, 2008).

### **Farmacogenética do TDAH**

Evidências farmacológicas e de estudos com animais favoreceram inicialmente a teoria dopaminérgica do TDAH, onde um déficit de dopamina nas regiões corticais e do striatum seria responsável pela manifestação dos sintomas deste transtorno (FARAONE, 2006). Um dos primeiros candidatos foi o gene do transportador de dopamina (DAT1), pois esta proteína é inibida pelos estimulantes usados no tratamento do TDAH, impedindo a recaptação da dopamina na fenda sináptica. Outro gene do sistema dopaminérgico intensamente investigado é o gene do receptor D<sub>4</sub> de dopamina (DRD<sub>4</sub>) (POLANCZYK, 2005).

O DAT media a recaptação de dopamina na fenda sináptica após sua liberação, controlando temporal e espacialmente a atividade de liberação e recaptação de dopamina nos terminais pré-sinápticos. Esta proteína desempenha, portanto, um papel fundamental na regulação da neurotransmissão dopaminérgica e conseqüentemente na regulação das funções motoras, emocionais, cognitivas e endócrinas (GOODMAN & GILMAN, 2005).

A maior parte dos estudos de farmacogenética do TDAH focaram-se em genes potencialmente de suscetibilidade, principalmente do sistema dopaminérgico. Evidências

farmacológicas, bioquímicas e de estudos neurobiológicos indicaram o envolvimento dos sistemas dopaminérgico, noradrenérgico e mais recentemente serotoninérgico na fisiopatologia dessa doença. Portanto, genes relacionados a estes neurotransmissores parecem candidatos ideais para a suscetibilidade ao TDAH (QUIST, 2001).

A idéia da hipofunção dopaminérgica surgiu em função da ação do metilfenidato, uma vez que este medicamento aumenta a disponibilidade de dopamina na fenda sináptica, em regiões bem específicas como o striatum (FARAONE, 2006).

Estudos de neuroimagem mostraram que pacientes com TDAH apresentavam um aumento significativo da densidade do transportador de dopamina no striatum e com administração do metilfenidato esta concentração diminuía consideravelmente. Além disto, o gene fica no braço curto do cromossomo 5, localizado na região 3' do gene, região onde foi identificada ligação consistente com TDAH (SHAW, 2007).

Os estudos da região 3' do gene DAT1 analisados na sua totalidade se mostram bastante divergentes. Existem duas linhas principais para explicar estas inconsistências. A primeira seria que este polimorfismo está em desequilíbrio de ligação com algum outro polimorfismo funcional e que os resultados poderiam estar refletindo um desequilíbrio de ligação variável com este sítio. A segunda seria de que existe uma combinação de variantes funcionais ao longo do gene e ainda que esta combinação possa diferir entre populações distintas. A maioria dos trabalhos descritos na literatura opta pela primeira linha de explicação sugerindo algum sítio funcional em desequilíbrio de ligação possa explicar os resultados divergentes (GENRO, 2008).

### **Tratamento Farmacológico do TDAH com Metilfenidato**

O metilfenidato (MFD) é o estimulante mais utilizado e estudado em todo o mundo e segundo a portaria 344/98-LISTA A3, o único atualmente disponível no Brasil (ANVISA, 2010). O seu mecanismo de ação não é completamente entendido, ainda que inúmeras pesquisas tenham demonstrado que atua predominantemente sobre as vias cerebrais dopaminérgica e noradrenérgica. Nas últimas décadas, aspectos neuroquímicos, neuropsicológicos, da anatomia estrutural e da anatomia funcional cerebral de indivíduos com TDAH vêm sendo progressivamente entendidos. Paralelamente, há uma melhor caracterização dos mecanismos de ação das medicações utilizadas para o seu tratamento (DONNELLY, 2004).

Como tratamento, a utilização de cloridrato de metilfenidato (Ritalina<sup>o</sup>) é tido como primeira escolha (medicamento de primeira linha), pois o MFD parece facilitar a transmissão catecolaminérgica, com efeitos positivos sobre o córtex pré-frontal (CPF) (BARKLEY, 2003).

A ação mais estudada do MFD tem sido sobre o sistema dopaminérgico através do bloqueio do transportador de dopamina (DAT). Segundo POLANCZYK (2005) este transportador regula a concentração de dopamina na fenda sináptica, que é proporcional à magnitude e à duração da transmissão do impulso nervoso. O bloqueio do DAT provoca o aumento dos níveis de dopamina, amplificando o sinal que surge em resposta à transmissão nervosa deste modo a dopa e a nora extracelulares permanecem ativas por mais tempo, aumentando significamente a densidade destes transmissores nas sinapses. O metilfenidato possui potentes efeito agonista sobre os receptores alfa e beta adrenérgicos, e a liberação de noradrenalina dos terminais sinápticos, desse modo o fármaco eleva o nível de alerta do sistema nervoso central incrementando os mecanismos excitatórios do cérebro; isto resulta numa melhor concentração, coordenação motora e controle dos impulsos.

Alguns estudos de neuroimagem avaliam especificamente o efeito do MFD no metabolismo cerebral. Em crianças com TDAH, o MFD está associado a um aumento da perfusão nos lobos frontais, no caudato e no tálamo (KIM, 2001). Já em adultos com TDAH, o MFD pode causar um aumento na perfusão do lobo parietal esquerdo e dos lobos frontais,

provocando também uma redução de metabolismo no lobo frontal medial anterior, parietal esquerdo e região parietal-occipital. Ainda, a maior concentração estriatal de DAT em adultos com TDAH diminuiu após a administração de MFD (DRESEL, 2000). Um estudo de ressonância magnética funcional sugeriu que o metilfenidato aumenta a ativação da região dorsal anterior do córtex cingulado médio e deve agir, em parte, normalizando a hipofunção dessa região em pacientes com TDAH (BUSH, 2008).

O metilfenidato é encontrado em 3 formulações, 1 de curta-ação, e 2 de longa-ação. Destas, uma tem sistema de liberação em 2 pulsos, mimetizando o esquema do metilfenidato de curta-ação quando dado 2 vezes ao dia. A outra utiliza o sistema de liberação osmótica oral (OROS), com duração de efeito de até 12 horas, sendo que a cápsula possui uma tecnologia que permite liberação constante, evitando variações de concentração plasmática. A eficácia de ambas as formulações é similar. Contudo, as formulações de liberação prolongada são consideradas, além de mais práticas, mais seguras, pois diminuem o risco do efeito de reforço causado por súbitos aumentos do nível plasmático de metilfenidato, reduzindo o potencial de abuso ao mesmo tempo em que mantém a ação terapêutica (FARAONE, 2006).

Outra formulação de longa-ação disponibilizada recentemente, Metadate, funciona como liberação controlada, e combina 30% de metilfenidato de curta ação com 70% de longa ação (ADESMAN, 2002).

O metilfenidato de curta ação inicia sua ação em 30 minutos, com pico em uma a duas horas, e essa formulação possui meia-vida entre duas a três horas, mantendo efeito em até 5 horas. A dose terapêutica normalmente se situa entre 20 mg/dia e 60 mg/dia (0,3 mg/kg/dia a 1 mg/kg/dia). O esquema de administração, considerando a formulação de curta-ação, utiliza-se o esquema de duas doses por dia, uma de manhã e outra ao meio-dia. Para o grupo de pacientes que necessitam cobertura ao longo do dia, uma terceira dose deve ser administrada (em casos de adolescentes e adultos). Já em relação às formulações de longa-ação, a que possui sistema de liberação em 2 pulsos tem tempo de ação de 8 horas, aproximadamente, sendo a dose utilizada equivalente a de curta-ação em relação a mg/kg/dia, sendo necessária apenas uma tomada ao dia (SPENCER, 1996). A formulação Metadate<sup>®</sup> funciona com pico de concentração plasmática em 1,5 horas, e um segundo pico em 4,5 horas (ADESMAN, 2002).

A formulação de longa-ação que possui o sistema de liberação osmótica oral (OROS), libera 22% da dose de metilfenidato imediatamente, atingindo máxima concentração em 6 a 8 horas, e o restante é liberado de forma lenta durante 10 horas. As doses equivalentes às do metilfenidato de curta ação são: 18mg e 36mg/dia equivalendo a, respectivamente, 10mg e 20mg 2 vezes ao dia do metilfenidato de curta-ação (FARAONE, 2006).

Apenas o uso intravenoso de metilfenidato se associa a um disparo rápido fásico de neurônios dopaminérgicos (fator crítico na determinação do fenômeno). O uso oral, apesar de também bloquear cerca de 60% do transportador de dopamina (DAT) associa-se a um disparo tônico que não tem efeito reforçador (SWANSON, 2003).

Tal como em outros transtornos, a dose inicial da medicação deve ser mais baixa, sendo ajustada gradualmente conforme a resposta clínica do paciente. Deve-se buscar a remissão total do TDAH (e comorbidades) ou chegar à maior dose tolerada pelo paciente (WEISS, 2004).

A dose usada em crianças a partir de seis anos varia entre 2,5 a 50 mg por dia inicialmente, que pode ser elevada ao máximo de 300 mg por dia. A dose, de acordo com o peso da criança, é de 2 mg/Kg de peso. As doses devem ser dadas preferencialmente pela manhã e na hora do almoço, para não prejudicar o sono. Esta medicação é retirada rapidamente de circulação pelo fígado (REINHARDT, 2007).

Acredita-se que como preditores de resposta ao metilfenidato, pacientes mais jovens e com níveis mais altos de QI parecem apresentar melhor resposta. Por outro lado, estrutura familiar deficiente e psicopatologia dos pais parecem predizer baixa adesão ao tratamento,

adquirindo um importante impacto sobre a resposta ao tratamento. A presença de TDAH nos pais, assim como de comportamentos anti-sociais, também parecem exercer uma influência biológica sobre a resposta ao tratamento medicamentoso. Situação sócio-econômica desfavorável mostra-se associada a um padrão diverso de resposta ao tratamento. Já em relação aos grupos étnicos, parece não haver diferença (REINHARDT, 2007).

Mais de 80% dos portadores de TDAH beneficiam-se com o uso de medicamento. Foi relatado também por pacientes que há potencialização de felicidade causada pelo aumento de serotonina e de concentração pelo aumento de dopamina. Quando administrado em baixas doses por via oral, o metilfenidato apresenta maior efeito sobre a noradrenalina do que sobre a dopamina em áreas subcorticais. Em alguns casos, não apresentam nenhuma melhora significativa, não se justificando o uso dos mesmos (SPENCER, 1996).

Por ser uma medicação psicoestimulante, seu uso provocaria uma maior produção e reaproveitamento de neurotransmissores, como a dopamina e serotonina. Entretanto, há controvérsia sobre a produção e reaproveitamento da serotonina pelo cérebro das pessoas portadoras do TDAH. Especialistas no transtorno, atualmente, não crêem que haja prejuízo no controle deste neurotransmissor, ao contrário do que ocorre com a noradrenalina (ARNSTEN, 2005).

Apesar dessa medicação induzir à dependência nos usuários sem transtorno de hiperatividade, os estudos nessa área mostram que dificilmente uma criança que tenha feito uso prolongado se tornará dependente. Isto é um dado constatado (DONNELLY, 2004).

Há revisões sistemáticas dos eventos adversos do metilfenidato em crianças, adolescentes e adultos revelando um perfil seguro sendo os eventos mais comuns a insônia, a hiporexia com perda ponderal, a irritabilidade e a cefaléia. Os eventos adversos observados com o metilfenidato são dose-dependentes e diminuem ou desaparecem com o tempo ou a diminuição da dose. O metilfenidato parece ser seguro para utilização em pacientes epiléticos e bipolares, desde que adequadamente tratados e com quadro estável. Os idosos que não toleram os efeitos colaterais dos antidepressivos podem se beneficiar do metilfenidato. Estudo feito com esta população, mostrou ser uma medicação eficaz com risco de dependência praticamente zero (PASTURA, 2004).

### **Avanços Farmacotécnicos – Dexmetilfenidato**

A FDA anunciou a aprovação Daytrana<sup>®</sup> sistema transdérmico de metilfenidato para o tratamento do TDAH. Este sistema liberta a droga diretamente na corrente sanguínea, possibilitando conseguir uma maior biodisponibilidade com concentrações plasmáticas mais estáveis de metilfenidato, uma vez que se administra uma única dose uma vez ao dia. Apresenta-se em concentrações de 10, 15, 20 ou 30mg. (FDA, on-line, 2010).

A indústria farmacêutica Novartis anunciou a aprovação, por parte da *Food and Drug Administration* (FDA), de uma forma farmacêutica a base de um dos enantiômeros de MFD. Trata-se do dexmetilfenidato, isômero óptico dextrógero do treo-metilfenidato isolado mediante técnicas de difração de raios X aplicadas a estereoisomeria óptica. O dexmetilfenidato é mais duas vezes potente que a Ritalina em termos de doses terapêuticamente ativas. Esse fármaco recebeu o nome de Focalin<sup>®</sup>. Outras características do Focalin<sup>®</sup> é seu período de meia vida mais longo, e uma incidência de efeitos colaterais igual ou levemente menor que o MFD racêmico. (Methylphenidate, on-line, 2010).

## **REFLEXÕES**

Sendo o MFD um fármaco largamente utilizado no TDAH considerou-se a necessidade de uma revisão que pudesse avaliar sua resposta frente ao tratamento à pacientes portadores de tal transtorno. Assim, diante de tal pesquisa, nossas conclusões corroboram com

os estudos anteriores e reforçam a hipótese de considerar o tratamento com o MFD o meio, até agora, mais adequado como intervenção farmacológica.

Enfatizamos também o embasamento neurobiológico para TDAH, pelo conceito que discute a suscetibilidade genética de cada indivíduo e a expressão dos diversos genes implicados no transtorno, em relação à demanda imposta pelas adversidades ambientais. O TDAH possui diagnóstico fundamentalmente clínico, e dentro deste conceito são inúmeras as variações possíveis que fecham o mesmo diagnóstico e por consequência o mesmo fenótipo, sendo assim permanece o diagnóstico, obtido através de uma anamnese cuidadosa, o emprego de critérios clínicos bem descritos e treinamento no diagnóstico diferencial de transtornos psiquiátricos no adulto.

Sendo o TDAH como as demais doenças psiquiátricas, ou seja, uma doença multifatorial de herança complexa e apesar de ter um componente genético substancial, espera-se que múltiplos fatores genéticos e ambientais estejam determinando a etiologia da doença. Propomos assim, que a interação gene-ambiente deve ser levada em consideração quanto ao diagnóstico correto e diferenciado, proporcionando dessa forma respostas mais rápidas e efetivas.

Por fim é de suma importância salientar que o uso do MFD é recomendado tanto para crianças/adolescentes como para adultos, ou seja, pacientes que apresentam sintomas de início precoce ou tardio, uma vez que ambos os casos apresentam implicações clínicas diretas com sintomatologia, níveis de prejuízo similares e resposta ao tratamento farmacológico semelhante.

Quanto aos efeitos colaterais aqueles ocorrendo em curto prazo são de pequena gravidade, autolimitados e dose-dependentes. Embora menos estudados, os efeitos colaterais em longo prazo não são considerados como clinicamente graves, à exceção da dependência, fenômeno apenas muito raramente observado. Assim metilfenidato pode ser considerado medicação clinicamente segura no tratamento do TDAH, apresentando um perfil bastante satisfatório tendo então o paciente a possibilidade de se beneficiar com as estratégias de tratamento.

## BIBLIOGRAFIA

1. ADESMAN, A.R. New medications for the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder: review and commentary. **Pediatr Ann**, n.31, p.514-522, 2002.
2. American Psychiatry Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases, 4th ed. Washington, DC: **American Psychiatric Association**. 1994
3. ARNSTEN, A.F.; Li, B.M. Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical functions. **Biol Psychiatry**, v.57, n.11, p.1377-1384, 2005.
4. Associação Brasileira do Déficit de Atenção – ABDA, Rio de Janeiro, 2009. Disponível em: <[HTTP://www.tdah.org.br](http://www.tdah.org.br)>. Acesso em: 15/01/2010
5. BARKLEY, R. et al., Does the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder with stimulants contribute to drug use/abuse? A 13-year prospective study. **Pediatrics**, v.111, p.97-109, 2003.
6. BRASIL, ANVISA- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RE nº 1586, de 22 agosto de 2002. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2002/1586\\_02re.htm](http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2002/1586_02re.htm)> Acesso em: 20 jan. 2010.
7. BUSH, G. et al., Functional magnetic resonance imaging of methylphenidate and placebo in attention-deficit/hyperactivity disorder during the multi-source interference task. **Arch Gen Psychiatry**, v.65, p.102-114, 2008.
8. DONNELLY, M. et al., Cost-effectiveness of dexamphetamine and methylphenidate for the treatment of childhood attention deficit hyperactivity disorder. **Australian And New Zealand Journal of Psychiatry**, v.38, n.8, p.592-601, 2004.
9. FARAONE S.V. et al., Comparing the efficacy of medications for ADHD using meta-analysis. **Med Gen Med**. n.5, p.4-8, 2006.
10. FDA Approves Daytrana® (methylphenidate Transdermal System) CII For The Treatment Of ADHD In Adolescents. Disponível em: <<http://www.medicalnewstoday.com/articles/194625.php>> Acesso em: 17 jul. 2010.

11. GENRO, J.P. O gene do transportador de dopamina e a suscetibilidade genética ao transtorno de déficit de atenção/hiperatividade em crianças. Rio Grande do Sul, 2008. 112f. TESSÉ DE DOUTORADO - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina.
12. GOODMAN & GILMAN. *As bases farmacológicas da terapêutica*. [tradução da 10. ed. original, Carla de Melo Vorsatz. et al. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2005
13. KIM, B.N. et al., Methylphenidate increased regional cerebral blood flow in subjects with attention deficit/hyperactivity disorder. *Yonsei Medical Journal*, n.42, p.19-29, 2001.
14. MATTOS P. et al., Apresentação de uma versão em português para uso no Brasil do instrumento MTA-SNAP-IV de avaliação de sintomas de transtorno do déficit de atenção/hiperatividade e sintomas de transtorno desafiador e de oposição. *Rev Psiquiatr RS*. v.28, n.3, p.290-297, 2006.
15. McCARTHY, S. Attention-deficit hyperactivity disorder: treatment discontinuation in adolescents and young adults. *The Br J of Psych*. v.194, p.273-277, 2009.
16. Methylphenidate and its isomers: their role in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder using a transdermal delivery system. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16953648> Acesso em: 18 jul 2010
17. PASTURA G, MATTOS P. Efeitos colaterais do metilfenidato. **Rev Psiq Clin**, v.31, n.2, p.100-104, 2004.
18. POLANCZYK, G.V. A associação de genes do sistema noradrenérgico e a resposta clínica ao tratamento com metilfenidato em crianças e adolescentes com transtorno de déficit de atenção / hiperatividade: um estudo de farmacogenética. Rio Grande do Sul, 2005. 168 f. DISSERTAÇÃO DE MESTRADO – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina.
19. REINHARDT, M.C. Avaliação da resposta ao tratamento com metilfenidato em pacientes com transtorno de déficit de atenção/hiperatividade com e sem critério de idade de início de sintomas antes dos 7 anos. Rio Grande do Sul, 2007. 120f. DISSERTAÇÃO DE MESTRADO – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina.
20. QUIST, J.F.; KENNEDY, J.L. Genetics of childhood disorders: XXIII.ADHD, part7: The serotonin system. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry** v.40, p.253-256, 2001.
21. SHAW, P. et al., Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. **Proc Natl Acad Sci USA**. v.104, P.19649- 19654, 2007.
22. SILVA, A.B. *Mentes Inquietas: entendendo melhor o mundo das pessoas distraídas, impulsivas e hiperactivas*, 9ª ed. São Paulo: Editora Gente, 2003.
23. SOUZA I.G.S. et al., Dificuldades no diagnóstico de TDAH em crianças. **J. Bras. Psiquiatr**. v.56, supl.1, p.14-18, 2007.
24. SONUGA- BARKE E.J.S. Causal Models of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: From Common Simple Deficits to Multiple Developmental Pathways. **Biol Psychiatry**. v.57, n.11, p.1231-1238, 2005.
25. SPENCER, T. Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder across the life cycle. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**. v.35, n.4, p.409-428, 1996.
26. SZOBOT, C.M. Avaliação do efeito cerebral agudo do metilfenidato, através de spect, em crianças e adolescentes do sexo masculino com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade: um ensaio clínico randomizado. Rio Grande do Sul, 2002. 149f. DISSERTAÇÃO DE MESTRADO – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina.
27. VALERA, E.M. et al., Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. **Biol Psychiatry**. v.61, p.1361- 1369, 2007.
28. WEISS M.D. A guide to the treatment of adults with ADHD. **J Clin Psychiatry**, v.65, Suppl.3, p.27-37, 2004.
29. WILENS, T.E.; FARAONE, S.V.; BIEDERMAN J. Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. **JAMA**. n.292, p.619-623, 2004.
30. ZAMETKIN, A.J. et al., Brain metabolism in teenagers with attention-deficit hyperactivity disorder. **Arch Gen Psychiatry**, v.50, p.333-340, 1993.

## O USO DO MINOXIDIL ASSOCIADO À TRETINOÍNA NO TRATAMENTO DA ALOPECIA ANDROGENÉTICA

### THE USE OF MINOXIDIL TRETINOIN MEMBERSHIP IN THE TREATMENT OF ANDROGENIC ALOPECIA

DIEGO DELLA RIVA. Acadêmica do Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade INGÁ.

GEYSE FREITAS FERRARI. Farmacêutica, Especialista em Farmacologia, Docente e Responsável Técnica da Farmácia Escola da Faculdade INGÁ e Coordenadora do Curso Técnico de Farmácia do Liceu UNINGÁ.

**Endereço para correspondência:** Geysel Freitas Ferrari. Av. XV de Novembro, 192, CEP 87013-230. Zona 1, Maringá, Paraná. [madofe@terra.com.br](mailto:madofe@terra.com.br)

#### RESUMO

A calvície está associada ao processo natural de envelhecimento, no entanto, a alopecia androgenética é a causa mais comum de perda de cabelo, sua origem genética e hormonal é atribuída por um gene único autossômico e dominante com penetrância reduzida no sexo feminino. Ela afeta cerca de 50% dos homens com faixa etária entre 20 e 50 anos de idade e 53% das mulheres com faixa etária próxima aos 50 anos. A queda dos cabelos, produzida pela ação dos andrógenos circulantes é caracterizada pela perda e afinamento progressivo dos cabelos, geralmente acompanhado de recesso bi-temporal anterior dos folículos pilosos no couro cabeludo. A solução de sulfato de minoxidil, além de estimular a vascularização do couro cabeludo permitindo uma melhor oxigenação da região, estimula a multiplicação das células da matriz (raíz do pêlo). O tratamento tópico com minoxidil pode aumentar significativamente a densidade do cabelo, e isso se deve ao aumento significativo no número de cabelos nos pacientes. Outra forma de uso do minoxidil é através da associação do mesmo com a tretinoína, que atua facilitando a penetrabilidade do ativo e reduzindo pela metade o número de aplicações. Esta revisão visa destacar a importância científica e estética da solução de sulfato de minoxidil no tratamento da alopecia androgenética e sua possibilidade de uso associado a tretinoína.

**PALAVRAS-CHAVE:** minoxidil, uso, tretinoína, alopecia androgenética

#### ABSTRACT

Baldness is associated with the natural aging process, however, androgenetic alopecia is the most common cause of hair loss, genetics and hormonal origin is attributed by a single autosomal dominant gene with reduced penetrance in females. It affects about 50% of men aged between 20 and 50 years of age and 53% of women aged close to 50 years. The hair loss, produced by the action of circulating androgens is characterized by progressive thinning and loss of hair, usually accompanied by bi-temporal anterior recess of the hair follicles on the scalp. The solution of minoxidil sulfate, and to stimulate vascularization of the scalp allowing better oxygenation of the region, stimulates the proliferation of matrix cells (hair

root). Topical treatment with minoxidil can significantly increase hair density, and this is due to the significant increase in the number of hairs in patients. Another form of minoxidil use is by the same association with tretinoin, which acts by facilitating the penetration of the active and reducing by half the number of applications. This review aims to highlight the importance of scientific and esthetic solution of minoxidil sulfate in the treatment of androgenetic alopecia and its ability to use associated with tretinoin.

**KEYWORDS:** minoxidil, use, tretinoin, androgenetic alopecia

## INTRODUÇÃO

A queda de cabelos causa abalo na auto-estima e na segurança social. Para os homens, o cabelo está relacionado à virilidade, jovialidade, o que acaba sendo associado à sexualidade. Da mesma forma, o cabelo é um elemento da feminilidade da mulher, para ela se sentir atraente, sensual e feminina. Cientificamente conhecida como alopecia androgenética, a calvície está associada ao processo natural de envelhecimento. Os primeiros sinais aparecem nos homens ainda jovens, geralmente a partir dos 20 anos. Estima-se que 30% deles terão sido afetados por volta dos 30 anos, e 50% aos 50 anos. Nas mulheres, a queda de cabelos é observada inicialmente na segunda década de vida, até o início dos 40 anos.

Desde os anos 80, o tratamento para calvície e queda de cabelo com remédios, como resultados da melhor compreensão dos mecanismos fisiológicos e patológicos de crescimento de cabelo, tem cada vez mais tornado-se uma opção realista para homens e mulheres.

A queda de cabelo tem se tornado um problema bastante comum e muitas é vista de forma superficial, apenas do ponto de vista estético e social.

Na sociedade atual dá-se muita importância ao aspecto físico e à aparência exterior. As pessoas preocupam-se com o excesso de peso, as rugas da idade e também a queda de cabelo. A par da evolução social e da melhoria das condições de vida, também as preocupações e os gastos com a aparência física tem aumentado. Um bom exemplo disso é o constante aumento de pesquisas para encontrar soluções para queda de cabelo.

A alopecia androgenética é a causa mais comum de perda de cabelo. Ela afeta cerca de 50% dos homens pelos 20 e 50 anos de idade e 53% das mulheres com a idade de 50 anos. Embora seja uma condição clinicamente benigna, é um problema psicossocial significativo para muitos pacientes. Várias opções de tratamento estão disponíveis para alopecia androgenética

A alopecia atualmente esta sendo tratada pela aplicação de uma solução tópica de minoxidil de 2% a 5%, onde tem seu efeito por ser um potente vasodilatador, aumentando a vascularização local, promovendo um melhor crescimento de cabelo.

Estudos relataram que o minoxidil pode ser aplicado menos vezes quando combinado com a tretinoína, sendo quando aplicado a solução tópica de minoxidil isoladamente. Seu uso combinado com tretinoína faz com que aumente a absorção percutânea do minoxidil à pele, tendo uma melhor penetrabilidade do ativo, e com isso uma melhor comodidade posológica.

### **Pele e Pêlo**

A pele constitui cerca de 15% do peso corporal e cobre quase todo o corpo humano, sendo por isso considerada como o maior órgão do corpo. É dividida em três camadas, a epiderme, a derme e a tela subcutânea (tecnicamente externo à pele, mas relacionado funcionalmente a esta). (PINTO *et al.*, 2006)

A epiderme é constituída por um epitélio estratificado pavimentoso queratinizado (células escamosas em várias camadas) (SOUZA *et al.*, 2000)



A derme é um tecido conjuntivo de sustentação da epiderme. É constituído por fibras de colágeno e elastina com numerosos fibrócitos que fabricam estas proteínas e sustentam o tecido, tem duas camadas, a camada papilar de contacto com a epiderme e a camada reticular mais densa. É na derme que se localizam os vasos sanguíneos e linfáticos que vascularizam a epiderme e também os nervos e os órgãos sensoriais a eles associados. (SOUZA *et al.*, 2000)

A tela subcutânea tecnicamente já não faz parte da pele. É constituído por tecido adiposo que protege contra o frio, a tela subcutânea também é um tecido conjuntivo frouxo ou adiposo que faz conexão entre a derme e a fáscia muscular e a camada de tecido adiposo é variável à pessoa e localização. (MOTA & BARJA, 2006)

Das camadas citadas acima, a porção que nos interessa particularmente é a derme, pois, é na nele que os pelos se originam e é também onde ocorre a formação, nutrição, e crescimento do fio. O pêlo é histologicamente formado por três partes: a haste, a raiz e a matriz. Cada indivíduo tem aproximadamente cinco milhões de folículos pilossebáceos. (RUBIN & VIGLIOGLIA, 1991).

Os pêlos são apêndices filiformes de origem dérmica, delgadas constituídas por células queratinizadas produzidas pelos folículos pilosos (PEREIRA, 2005).

Segundo Cunha (2000) o folículo piloso está associado a uma glândula sebácea, a qual é responsável por sua lubrificação. O pêlo é composto por três camadas de células dispostas de forma concêntrica: a cutícula, o córtex e a medula

Os bulbos pilosos contêm a papila dérmica que recobre as células que formam a raiz do pêlo. As células centrais da raiz do pêlo produzem células grandes, vacuolizadas e fracamente cornificadas, que formam a medula do pêlo. Em seguida, e lateralmente aparecem as células que dão origem ao córtex do pêlo. (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2004).

A cutícula representa o invólucro externo do cabelo sendo formada por células planas em forma de escamas ou telhas, que protegem a estrutura do fio e desempenham várias funções, tais como força, brilho, textura, maciez e maleabilidade aos fios. A cutícula é transparente, e por esse motivo nos permite ver a cor do cabelo. Ela sofre ação dos agentes externos como sol, chuva, poluição, ação mecânica como escovar, pentear, além de transformações químicas (RUBIN & VIGLIOGLIA, 1991).

Por baixo da cutícula encontra-se o córtex, que é o principal componente do cabelo. Ele representa a região intermediária, sendo formado por células cilíndricas, alargadas e queratinizadas denominado de raiz (CURTIUS *et al.*, 1999).

Quimicamente o cabelo é composto por 45% de carbono, 7% de hidrogênio, 28% de oxigênio, 15% de nitrogênio, 5% de enxofre, entre outros elementos como ferro, cobre, iodo, zinco, vinte tipos diferentes de aminoácidos, proteínas, lipídeos e água (VISCARDI, 2001).

## **Alopecia**

Estrada *et al.* (2010) verificou que os cabelos na raça humana, são importantes indicadores de características individuais tais como auto-imagem, identidade, etnia e saúde, entre outros atributos. Não é de se surpreender então, que doenças que causam perda de cabelos resultem em distúrbios da autoestima e das interações psicossociais. Por isso, em doenças do couro cabeludo como as alopecias cicatriciais, o diagnóstico imediato e as intervenções terapêuticas precoces são de extrema importância no prognóstico dos pacientes.

A alopecia é um termo genérico que significa simplesmente falta ou diminuição dos pêlos ou cabelos em uma determinada região da pele (PEREIRA, 2005).

A calvície é tolerada por alguns homens, mas nas mulheres é preocupante quando ocorre muito além dos limites aceitáveis culturalmente, pois os cabelos conferem uma importante função psicológica, com isso a queda de cabelos é perturbadora sob vários aspectos, principalmente envolvendo aceitação pessoal e social, devendo ser encarada não só como um problema médico mais também estético (RUTOWITSCH *et al.*, 1999).

Existem inúmeras situações que podem levar um indivíduo a perder os cabelos, ou seja, desenvolver uma alopecia, dentre elas podemos citar regimes para emagrecimento, febre, infecções virais ou bacterianas, pós parto, estresse físico ou emocional, entre outros (PEREIRA, 2006).

Existem diversas classificações das alopecias, mas desde um ponto de vista prognóstico vamos distinguir dois tipos básicos: cicatriciais (portanto irreversíveis) e não cicatriciais (potencialmente reversíveis). Em ambas se produz um desprendimento do cabelo no nível do folículo, que no caso das cicatriciais por causa de destruição do folículo a perda do pelo torna-se irreversível, diferente das não cicatriciais onde ocorre somente alterações funcionais que poderiam ser recuperáveis (PEREIRA, *et al.*, 2007).

Entre as alopecias não cicatriciais localizadas, destaca-se a alopecia areata. Esta doença inicia-se por uma única placa com queda dos fios, preferencialmente no escalpe ou na região da barba. A queda de cabelo pode acontecer do dia para noite. A placa não mostra irritação nem nenhuma outra alteração patológica notável. A abertura do folículo parece intacta. As placas se espalham centrifugamente e podem envolver os cílios e sobrancelhas. Se todo couro cabeludo é afetado, a condição é chamada de alopecia areata total (SCHACKER *et al.*, 2002).

A Alopecia Androgenética (AAG) apresenta origem genética e hormonal, ou seja, ela é causada por gene único autossômico e dominante com penetrância reduzida no sexo feminino (PACHECO *et al.*, 2005).

A alopecia androgenética (AAG) é a forma de queda de cabelo mais comum entre homens e mulheres. Neste tipo de alopecia, o ciclo de crescimento do cabelo está acelerado, o que resulta em uma fase anágena mais curta. O folículo capilar produz fios mais finos, menores e também despigmentados que dificilmente podem ser vistos. Este processo é chamado de miniaturização e é típico da alopecia androgenética (aspecto de lanugem, fios macios e despigmentados). Apenas uma minoria dos folículos realmente apresenta queda dos seus fios. Ainda permanece desconhecido porque os andrógenos afetam os folículos pilosos diferentemente nas diversas partes do corpo (BRENNER, 2008).

AAG é condição genética comum de queda dos cabelos, produzida pela ação dos andrógenos circulantes. É caracterizado pela perda e afinamento progressivo dos cabelos, geralmente acompanhado de recesso bi-temporal anterior dos folículos pilosos no couro cabeludo. No homem, a popular “calvície” é geneticamente determinada; na mulher, além do fator genético, associa-se também à presença de endocrinopatias androgênicas, fatores nutricionais como a carência de ferro e zinco e fatores ambientais (PACHECO *et al.*, 2005).

Uma pessoa perde, em geral, de 100 a 150 fios por dia, e cresce 0,35mm a cada 24 horas.

Felizmente, cada um dos fios tem seu próprio ciclo; caso contrário, todos eles cairiam ao mesmo tempo. Em geral, o ciclo do cabelo programado geneticamente resulta numa troca de todos os fios num período de 3 a 5 anos, variando de pessoa para pessoa. As alopecias representam entre 3% e 8% das primeiras consultas dermatológicas (PEREIRA, *et al.*, 2007).

## **Minoxidil**

Várias opções de tratamento tornaram-se disponíveis para AAG nos últimos 15 anos. Um dos mais utilizados e rigorosamente estudado na maioria das terapias para a AAG em homens e mulheres é a solução minoxidil tópico (TMS), que é agora disponível nos Estados Unidos sem uma prescrição as de 2% a 5% para os homens e como 2% para as mulheres (SHAPIRO, 2003).

A solução tópica de minoxidil foi originalmente desenvolvida como um tratamento para alopecia androgenética, após a descoberta de que o minoxidil oral causada hipertricose. A solução tópica minoxidil tem sido amplamente testada em estudos multicêntricos, nos

E.U.A. Recomenda-se que para melhor resultado deve aplicar minoxidil tópico 5% duas vezes ao dia (MAPAR & OMIDIAN, 2007).

A alopecia androgenética ou hereditária, é a causa mais comum de perda de cabelo em homens e mulheres e afeta, em diferentes graus aproximadamente 50% dos adultos com mais de 40 anos. Outras causas secundárias para as perdas de cabelo são o uso de drogas, doenças autoimunes, disfunções endócrinas, infecções, traumas ou estresses (SHAPIRO, 2003).

O desenvolvimento e a multiplicação das células do folículo não são contínuos, seguem um padrão cíclico, com alternância de fases de crescimento e repouso. Este ciclo está presente em todos os folículos pilosos humanos - pelos e cabelos. O folículo sofre alterações que caracterizam três fases bem distintas no ciclo de crescimento dos pelos: a anágena ou de crescimento, a catágena ou de regressão e a telógena ou de repouso. A Alopecia androgenética é o resultado da miniaturização progressiva do folículo piloso e alteração da dinâmica dos ciclos. A miniaturização que acompanha essas mudanças no ciclo do pelo é global, afetando toda a estrutura folicular: a papila, a matriz e, finalmente, a haste (KIM, 2009).

O minoxidil é um modificador biológico que age revertendo o processo de miniaturização do pêlo na Alopecia androgenética ao normalizar o ciclo do folículo, prolongando a fase anágena ou de crescimento. Seu agente ativo, substância responsável pela estimulação do folículo piloso, é o sulfato de minoxidil. A descoberta de que o minoxidil estimulava o crescimento de cabelos foi casual, observou-se que os pacientes que tomavam minoxidil oral para o tratamento de hipertensão tiveram aumento do crescimento de pêlos (hipertricose) em partes de seu corpo. Esta descoberta levou a subseqüentes estudos com minoxidil tópico aplicado diretamente em áreas calvas do couro cabeludo. Este medicamento estimula os folículos em fase de miniaturização, ou seja, folículos de pequeno diâmetro, curtos (entre 0.5 e 2cm) e hipopigmentados. Além de estimular a vascularização do couro cabeludo permitindo uma melhor oxigenação da região, o minoxidil estimula a multiplicação das células da matriz ( raiz do pêlo ) (KARAM, 1993).

O Minoxidil, foi introduzido em 1970 para tratar a hipertensão e calvície masculina, reduz fase telógena no folículo piloso, assim, estimula o crescimento do cabelo. Minoxidil também prolonga a duração da fase anágena e amplia a miniaturização dos folículos independentemente das causas subjacentes. Vários possíveis mecanismos moleculares de ação do Minoxidil no crescimento do cabelo têm sido propostos, incluindo a abertura de canais de potássio por seu metabólito sulfatado, a estimulação da proliferação dos queratinócitos, inibição da produção da síntese de colágeno, estimular o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e a síntese das prostaglandinas. Minoxidil tópico é aprovado para o tratamento da alopecia androgenética e alopecia areata em seres humanos (WANG; LU; AU, 2006).

Outros agentes antihipertensivos foram testados, como o viprostol e diazóxido, onde promove um aumento na vascularização local, mas estes não promovem um melhor o crescimento de cabelo, portanto ineficazes no tratamento da alopecia androgenética. Isso se deve pois o único cosmético que atua na papila dérmica do folículo ou na matriz é o minoxidil, promovendo o crescimento do fio capilar (SHUPACK; STILLER, 1993).

A solução de minoxidil é geralmente encontrada na concentração 2% a 5%, é a única medicação tópica, que é aprovado pela Food and Drug Administration, (FDA), para o tratamento da alopecia androgenética. Também tem sido eficaz no tratamento de algumas formas de alopecia areata (EREMIA et al., 2002).

Um estudo do Oriente Médio demonstrou a segurança e a eficácia da solução de minoxidil 2% no tratamento da alopecia androgenética, uma vez que já se tinha sido previamente demonstrada no E.U.A. e na Europa (KARAM, 1993).

Em estudos combinados conduzidos por 27 pesquisadores no E.U.A. para avaliar a eficácia da solução de minoxidil 2% no tratamento da calvície precoce masculina, verificou-se

que no final de 12 meses, 39% houve crescimento moderado e denso, enquanto em outro estudo 80% dos pacientes apresentaram crescimento moderado a intenso (BUREAU, 2003).

Vários estudos clínicos têm demonstrado definitivamente que o tratamento tópico com minoxidil pode aumentar significativamente a densidade do cabelo, e isso se dá pelo aumento significativo no número de cabelos nos pacientes (PEYTAVI *et al.*, 2007).

O minoxidil é conhecido por sua propriedade vasodilatadora, o qual tem seu efeito na melhora do crescimento do cabelo no tratamento da alopecia androgenética, devido a essa propriedade (DELOCHE, 2004).

Ito (2009) e Fenton e Wilkinson (1983) concluiu que o minoxidil como vasodilatador poderia, teoricamente, promover edema por aumento da permeabilidade vascular. Por outro lado, pode reduzir o edema, reduzindo pressão hidrostática. Atuando principalmente nas arteríolas sistêmicas e pouco efeito nas veias. Isso produz uma diminuição na resistência arteriolar, provocando um aumento no fluxo sanguíneo. Os efeitos secundários conhecidos do minoxidil tópico incluem, irritação (ressecamento, prurido, eritema) e dermatite alérgica de contato.

Um aumento significativo de células do sangue periférico foi encontrada na resposta ao uso do minoxidil no tratamento da alopecia androgenética, onde houve um aumento da vascularização local, e função das células. (WEISS & BUYS, 1987)

### **Mecanismo de ação do Minoxidil**

Vexiau (2002) e Jeadv (2006) afirmam que entre as várias drogas utilizadas no tratamento da AAG, o agente tópico mais popular, que também é aprovado pelo FDA, é o minoxidil. Após a aplicação, minoxidil é convertido para sulfato de minoxidil, um metabólito ativo do fármaco, pela enzima sulfotransferase. Seguindo no mesmo raciocínio, Messenger e Rundegren, 2004 relataram que o Sulfato de Minoxidil é uma droga que atua em células musculares lisas a sua ação vasodilatadora é devido a abertura de canal de potássio levando a uma hiperpolarização da membrana e uma redução dos teores de fluxo de  $Ca^{+2}$ , que reduz a excitabilidade elétrica das células.

Por ser um potente vasodilatador musculotrópico (direto), o minoxidil pertencente às piperidinpirimidinas, que atua diretamente sobre a musculatura lisa vascular, que dá seu efeito anti-hipertensivo que é mais intenso e prolongado. Devido a sua poderosa ação vasodilatadora capilar sem venodilatação, origina um aumento reflexo do tônus simpático e da retenção hidro-salina. (BATISTUZZO *et al.*, 2006)

### **O Uso da Tretinoína em Combinação com o Minoxidil**

A tretinoína tem se mostrado alterando a barreira do estrato córneo e aumentar a absorção percutânea do minoxidil, que, por sua vez, aumenta a resposta do minoxidil à AAG. Além disso, o tratamento com ácido retinóico promove o crescimento dos folículos pilosos. O aumento da absorção trans-epidérmica tem influência direta no crescimento do cabelo, e têm sido proposto como os mecanismos de ação da tretinoína no crescimento do cabelo. No entanto, ainda não foi determinado o que é mais predominante em termos de promoção do crescimento do cabelo, sendo os dois causarem efeitos adversos como prurido e irritação local (SHIN *et al.*, 2007).

É evidente que a solução de minoxidil a 5% combinado com tretinoína 0,01% é eficaz no tratamento da AAG, mesmo quando aplicada apenas uma vez por dia, sendo que tem os mesmos resultados quando esta sendo usado apenas o minoxidil a 5%, duas vezes ao dia, sendo uma alternativa muito útil com uma alta taxa de adesão (SHIN *et al.*, 2007).

A tretinoína, assim como o minoxidil também é um mitógeno que promove o crescimento e diferenciação das células epidérmicas, e angiogênese. Esses fatores, além da promoção de crescimento de cabelo resulta na flexibilização da epiderme e uma diminuição

na função de barreira do estrato córneo. Este, por sua vez, aumenta a absorção percutânea do minoxidil tópico por três vezes. Assim, a tretinoína atua sinergicamente com minoxidil estimulando os folículos para produção de um do cabelo mais denso (MELKOTE *et al.*, 2009).

O efeito aditivo do uso do ácido retinóico (tretinoína) com o minoxidil melhora a eficácia do minoxidil, pois, o ácido retinóico promove e regula o crescimento e diferenciação das células epiteliais aumentando a absorção percutânea afetando a fluidez e a composição lipídica da membrana celular, aumentando a taxa de crescimento do cabelo pelo prolongamento da fase anágena do folículo. Sendo assim, a combinação entre minoxidil e tretinoína vai atuar sinergicamente em casos de alopecia androgenética (SINCLAIR *et al.*, 2002).

Ainda segundo Sinclair, Mallari & Tate, (2002) o combinado dos fármacos citados anteriormente pode causar irritação local, e efeitos secundários sistêmicos, tais como dores de cabeça, retenção de líquidos e tontura postural, uma erupção explosiva de granulomas piogênicos no couro cabeludo, e passado um período de tempo, a irritação local do couro cabeludo se estendeu pelo rosto e corpo, indicando uma irritação sistêmica.

### **Avaliação dos Resultados Obtidos com o Uso do Minoxidil Relatados na Literatura**

Segundo a literatura pesquisada, o minoxidil demonstrou ser capaz de reverter o mecanismo de miniaturização do pelo, apresentando claras vantagens sobre o tratamento da alopecia androgenética, tanto em homens e mulheres (GIMENEZ, 2006).

Os melhores resultados obtidos do tratamento com o minoxidil ocorreram em indivíduos mais jovens, com faixa etária abaixo dos 40 anos de idade e com a área alopecia menor que 10 centímetros e com presença de velus. Além disso, o tratamento deve começar precocemente, as aplicações de minoxidil devem ser contínuas e por tempo prolongado, de preferência acima de quatro meses. Outro fator importante para um resultado satisfatório é o paciente apresente mínima predisposição familiar (ANTONIO, 1992).

A eficácia do minoxidil tópico tem sido clinicamente confirmada em estudos científicos e é o único tratamento tópico aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para perda genética de cabelo. Também foi comprovado que a solução tópica de minoxidil 5% é mais eficaz do que a solução 2% (MAPAR & OMIDIAN, 2007).

Price e Menefeb (1990) verificaram que o tratamento usando solução tópica de minoxidil 2% e 5%, teve um aumento significativo da espessura do fio, e um aumento do tamanho e peso. Esses resultados aparecem em indivíduos cujo tratamento chegue ou ultrapasse 8 semanas sem interrupções de uso.

Estudos têm demonstrado que o uso combinado da solução tópica de minoxidil com tretinoína tem aumentado significativamente os resultados no tratamento da alopecia androgenética em homens e mulheres, do que apenas utilizar a solução tópica de minoxidil 2% ou 5% isoladamente no decorrer do tratamento.

Uma das grandes vantagens de se combinar tretinoína com minoxidil, se deve a comodidade de posologia, onde a solução tópica de minoxidil é administrada duas vezes por dia, sendo o seu uso combinado, a posologia cai para apenas para uma vez por dia, obtendo o mesmo resultado da aplicação do minoxidil isolado.

Para homens e mulheres, as principais desvantagens de tratamento com minoxidil é o custo e a necessidade de usar continuamente. A loção deve ser aplicado de uma a duas vezes por dia, 7 dias por semana e bom cumprimento é necessário para alcançar uma positiva resposta ao cosmético (MEIDAN & TOUITOU, 2001).

Muitos pesquisadores têm investigado o efeito de minoxidil no couro cabeludo em pessoas do sexo masculino em função do tratamento e tempo. Foi relatado hipertricose nos primeiros 4 meses por causa da terapia, e pêlos incolores na área afetada começaram a se alongar. Por oito meses estes pêlos também começaram a engrossar. Nesta fase, muitos dos

folículos capilares foram observados ter dois fios de cabelos. O período identificado de maior crescimento do cabelo foi nos primeiros cinco meses da terapia com solução de minoxidil a 2 ou 5% (MEIDAN & TOUITOU, 2001).

A maioria dos pesquisadores concluiu que a máxima resposta de crescimento é alcançada após 12 meses do uso de minoxidil. O tratamento em longo prazo é geralmente caracterizado por um declínio mais lento do novo crescimento dos fios ao longo dos anos subsequentes. No entanto, mesmo após quatro anos de terapia, o número de cabelos é ainda maior do que no início. Se as aplicações do minoxidil estão paradas, a perda de cabelo ocorre aceleradamente, que, após 4-6 meses, sendo que as densidades dos fios voltam a níveis de início de tratamento ou mesmo abaixo. (BERGER *et al.*, 2003)

### **Efeitos Indesejáveis do Uso do Minoxidil Relatados na Literatura**

Reações alérgicas e irritantes ao contato do minoxidil tópico ou veículos foram relatados. Alguns são devido a concentrações relativamente elevadas de propilenoglicol usado como solvente comercialmente disponível em formulações de minoxidil. Dermatite por propilenoglicol é um fenômeno bem conhecido, o que pode ocorrer a partir de exposição a muitos medicamentos tópicos (SCHEMAN *et al.*, 2000).

A dermatite de contato geralmente aparece quando as concentrações de minoxidil, acima de 2% são usadas nos pacientes para avaliação na alopecia androgenética, sendo esta a causa de elevada taxa de sensibilização para o minoxidil, que no entanto seu uso deve ser por tempo prolongado e sem interrupções para obter resultados satisfatórios ao cosmético (HOEDEMAKER *et al.*, 2007).

Um dos efeitos colaterais observados em pacientes com tratamento utilizando a solução tópica de minoxidil foi um efeito cardiovascular, sendo o minoxidil utilizado para hipertensão, os pacientes relataram palpitações, taquicardia, sensação de tontura. Esses efeitos de deve a o uso crônico da solução de minoxidil onde aplicada topicamente pode ser absorvido sistematicamente e o fármaco ativo atingir concentrações sanguíneas suficientes para ter sua ação farmacológica (GEORGALA *et al.*, 2007).

Estudos concluíram que o minoxidil pode ser absorvido sistematicamente podendo afetar a função cardíaca, e um dos fatores é a idade do paciente, onde crianças tratadas com a solução tópica de minoxidil foram que apresentaram maiores problemas com efeitos colaterais em função do tratamento para AAG (GEORGALA *et al.*, 2007).

Avram *et al.* (2002) acredita que apesar de um adulto e uma criança terem a mesma composição da epiderme, nas crianças o minoxidil é absorvido mais rapidamente devido à diferença na função do metabolismo cutâneo que nas mesmas é mais acelerado, conseqüentemente, há possibilidade de maior toxicidade devido a absorção percutânea aumentada.

Como todo fármaco, o sulfato de minoxidil apresenta efeitos indesejáveis, no entanto ele continua sendo a melhor opção para o tratamento da alopecia androgenética, levando-se em consideração que não há grande risco em sua utilização, sua resposta é razoavelmente rápida, o medicamento possui uma forma farmacêutica de fácil aplicação e sua aquisição é acessível em termos de custo, o que o torna popular e eficiente.

### **REFLEXÕES**

A alopecia androgenética é a causa mais comum de perda de cabelo tanto em homens e mulheres, mas com predominância no sexo masculino. Ela envolve fatores genéticos e hormonais, sendo que estes determinam a densidade e a localização dos folículos pilosos.

Segundo a literatura pesquisada ainda não há cura para alopecia androgenética, mas o tratamento mais efetivo é o uso do minoxidil que atua aumentando o fluxo sanguíneo cutâneo, pela sua ação vasodilatadora.

A efetividade do uso do minoxidil foi comprovada por vários autores em seus estudos científicos, sendo o minoxidil o único fármaco aprovado pela Food and Drug Administration, (FDA) para o tratamento da alopecia androgenética.

Vários estudos demonstraram que a combinação do minoxidil com tretinoína tem aumentado significativamente a absorção do minoxidil pela pele, e com isso aumentando a absorção do ativo, tendo um melhor resultado ao tratamento e diminuindo a quantidade de aplicações diárias, melhorando sua posologia.

Finalmente, apesar dos efeitos indesejáveis como reações alérgicas, dermatite de contato irritativa e efeitos cardiovasculares, que podem ocorrer, o uso da solução tópica de minoxidil é o tratamento atualmente mais indicado para a alopecia androgenética em homens e mulheres, seja na prescrição como monodroga ou em associação com a tretinoína.

## BIBLIOGRAFIA

1. ANTONIO, J.R. Alopecia androgenética. **An. Bras. Dermatologia**. Rio de Janeiro, v. 67, n. 4, p. 187-190, 1992.
2. AVRAM, M. R. et al. The Potential Role of Minoxidil in the Hair Transplantation Setting. **Dermatol Surg**. v.28, n. 10, p. 894- 900, 2002.
3. BATISTUZZO, J. A. O; ITAYA, M; ETO, Y. Formulário medico farmacéutico. 3º ed. São Paulo: Pharmabooks, 2006.
4. BRENNER, F. M. Alopecia: an uncommon cutaneous manifestation of sarcoidosis. **An Bras Dermatol**. v.83, n.5, p. 437-440, 2008
5. BERGER, R. S. et al. The effects of minoxidil, 1% pyrithione zinc and a combination of both on hair density: a randomized controlled trial. **British Journal of Dermatology**. v.149, p. 354-362, 2003.
6. BUREAU, J. P. Essential Oils and Low – Intensity Eletromagnetic Pulses in the Treatment of Androgen – Dependent Alopecia. **Advances In Natural Therapy**. v.20, No.4, p. 220-229, 2003.
7. CUNHA, J. O nosso cabelo. **Jornal Nova Guarda**. p. 7, 8 nov, 2000.
8. CURTIUS, A.J.; DRESSLER, V. L; POZEBON, D. Análise de cabelo: uma revisão dos procedimentos para a determinação de elementos traços e aplicações. **Química Nova**. São Paulo, v.22, n. 6, p. 838-846, 1999.
9. DELOCHE, C. Histological features of peripilar signs associated with androgenetic alopecia. **Arch Dermatol Res**. v.295, p. 422-428, 2004.
10. EREMIA, S. et al. Prevention of Temporal Alopecia Following Rhytidectomy: The Prophylactic Use of Minoxidil. A Study of 60 Patients. **Dermatol Surg**. v.28, n.1, January 2002.
11. ESTRADA, B. D. et al. Padrão dermatoscópico das alopecias cicatriciais causadas por lúpus eritematoso discóide e líquen plano pilar. **An Bras Dermatol**. Rio de Janeiro. V.85, n.2, p.179-183, 2010.
12. GEORGALA, S. et al. Topical Use of Minoxidil in Children and Systemic Side effects. **Dermatology**. n. 214, p. 101-102, 2007
13. GIMENEZ, J. C. M. Minoxidil: Quince años después, del 2% al 5%. **Med Cutan Iber Lat An**. v. 34, n. 2, p. 89-90, 2006.
14. HOEDEMAKER, C; EGMOND, S.V; SINCLAIR, R. Treatment of femal pattern hair loss with a combination of spironolactone and minoxidil. **Australasian Journal of Dermatology**. v.48, p. 43-45, 2007.
15. JEADV, T. Traction alopecia: 2% topical minoxidil shows promise. Report of two cases. **European Academy of Dermatology and Venereology**. v.21, p. 392-435, 2006.
16. JUNQUEIRA L. C.; CARNEIRO J. **Histologia Básica**. 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 366-368.
17. KARAM, P. Topical minoxidil therapy for androgenic alopecia in the middle east. **International Journal of Dermatology**. vol.32, No.10, October 1993.
18. KIM, J. C. Effect of a non – ionic surfactant on skin – retention of cationic minoxidil microparticles suspended in an anionic surfactant solution. **Korean J Chem Eng**. v.26, n.6, p. 1821-1824, 2009.
19. MAPAR, M. A; OMIDIAN, M. Is topical minoxidil solution effective on androgenetic alopecia in routine daily practice? **Journal of Dermatological Treatment**. v.8, p. 268-270, 2007.
20. MEIDAN, V. M; TOUITOU, E. Treatments for Androgenetic Alopecia and Alopecia Aerata. **Therapy in Practice**. v.61, n.1, p. 53-69, 2001.
21. MELKOTE, S. et al. Alopecia in congenital hidrotic ectodermal displasia responding to treatment with a combination of topical minoxidil and tretinoin. **International Journal of Dermatology**. v.48, p. 184-185, 2009.

22. MOTA, J. P.; BARJA, P. R. **Classificação de fototipos de pele: análise fotoacústica x análise clínica.** VI Encontro Latino Americano de Pós-Graduação da Universidade do Vale do Paraíba, (EPG/2006), São José dos Campos, p.2561-2564, out/2006.
23. PACHECO, G. M; PORTILLO, R. B. B; GALLEGOS, J. M. G. Alopecia. **Rer Pac Med Fam.** v.2, n.1, p. 11-15, 2005
24. PEITAVI, V. B. et al. Comparison of the efficacy and safety of topical minoxidil and topical alfatradiol in the treatment of androgenetic alopecia in women. **Original Article.** v.5, p. 391-395, 2007.
25. PEREIRA, C. M. et al. Princípios ativos cosméticos utilizados no tratamento da alopecia. Universidade do Vale do Itajaí, 2007.
26. PEREIRA, F. A. Cabelos: anatomia, fisiologia, alterações genéticas e adquiridas. **Soc. Bras. Dermatol.** São José do Rio Preto, mar, p. 15-19, 2005.
27. PEREIRA, M. P. Telogen effluvium after contact dermatitis in the scalp. **An Bras Dermatol.** v.81, n.5, p. 288-289, 2006.
28. PINTO, S.B; LOBATO, C. A; BARJA, P. R. **Classificação de tipos de pele através do questionário de Baumann.** IX Encontro Latino Americano de Iniciação Científica da Universidade do Vale do Paraíba. São José dos Campos, p. 3635-3638, 2006.
29. PRICE, V. H; MENEFEE, E. Quantitative Estimation of Hair Growth I. Androgenetic Alopecia in Women: Effect of Minoxidil. **The Journal of Investigative Dermatology.** v.95, p. 683-687, 1990.
30. RUBIN, J.; VIGLIOGLIA, P. A. **Cosmiatria II: Ciência que compreende la atención cosmética de la piel sana o enferma.** Buenos Aires: Americana de publicadores AS, p. 22-45, 1991.
31. RUTOWITSCH, M. S et al. Alopecia androgenética. **An. Bras. Dermatol.** Rio de Janeiro, v. 74, n. 6, p. 561-572, nov/dez, 1999.
32. SCHACKER, S. F; AMORIN, T; GALINDO, V. Case for diagnosis. **An Bras Dermatol.** Rio de Janeiro. V.77, n.6, p.729-732, 2002.
33. SCHEMAM, A. J. et al. Alternative formulation for patients with contact reactions to topical 2% and 5% minoxidil vehicle ingredients. **Contact Dermatitis.** v. 42, p. 241, 2000.
34. SHAPIRO, J. Safety of Topical Minoxidil Solution: A One-Year, Prospective, Observational Study. **J Cutan Med Surg.** v.7, n.4, p. 322-329, 2003
35. SHIN, H. S. et al. Efficacy of 5% Minoxidil versus Combined 5% Minoxidil and 0,01% Tretinoin for Male. Pattern Hair Loss. **Am J Clin Dermatol.** v.8, n.5, p. 285-290, 2007.
36. SHUPACK, J. L; STILLER, M. J. Status of Medical Treatment for Androgenetic Alopecia. **International Journal of Dermatology.** Vol. 32, No. 10, October 1993.
37. SINCLAIR, R. D; MALLARI, R. S; TATE, B. Sensitization to saw palmetto and minoxidil in separate topical extemporaneous treatments for androgenetic alopecia. **Australasian Journal of Dermatology.** v.43, p. 311-312, 2002.
38. SOUZA, J. M; AVALOS, D. A; BARJA, P. R. **Classificação in vivo de tipos de pele por fotoacústica.** IX Encontro Latino Americano de Iniciação Científica da Universidade do Vale do Paraíba. São José dos Campos, p. 269-272, 2006.
39. VEXIAU, P. Effects of Minoxidil 2% VS Cyproterone acetate treatment on female androgenetic alopecia: a controlled, 12 months randomized Trial. **British Journal of Dermatology.** v. 146, p. 992-999, 2002.
40. VISCARDI, M. de L. C. Alopecia: queda de cabelo. **ABC do corpo salutar.** p. 17-21, 2001.
41. WANG, J; LU, Z; AU, J. L. S. Protection Against Chemotherapy – Induced Alopecia. **Pharmaceutical Research.** vol.23, No.11, November 2006.
42. WEISS, V. C. F; BUYS, C. M. Response to minoxidil in severe alopecia aerata correlates with T lymphocyte stimulation. **British Journal of Dermatology.** v.117, p. 755-763, 1987.



## OS BENEFÍCIOS DO ÁCIDO HIALURÔNICO NO ENVELHECIMENTO FACIAL

### THE BENEFITS OF HYALURONIC ACID IN AGING FACIAL

ANGÉLICA FERNANDA GARBUGIO. Acadêmica do curso de Graduação em Farmácia da Faculdade INGÁ.

GEYSE FREITAS FERRARI. Farmacêutica, Especialista em Farmacologia, Docente e Responsável Técnica da Farmácia Escola da Faculdade INGÁ e Coordenadora do Curso Técnico de Farmácia do Liceu UNINGÁ.

**Endereço para correspondência:** Geysel Freitas Ferrari. Av. XV de Novembro, 192, CEP: 87013-230, Zona 1, Maringá, Paraná. [madofe@terra.com.br](mailto:madofe@terra.com.br)

#### RESUMO

O fenômeno do envelhecimento afeta principalmente a face humana. O envelhecimento cutâneo é um processo biológico complexo que ocorre de maneira gradativa. Envelhecer faz parte da nossa história, no entanto ter alguns cuidados básicos podem adiar o aparecimento das rugas. As modificações estruturais decorrentes do envelhecimento podem ser tratadas ou retardadas com o uso de cosméticos tópicos a base de ácido hialurônico. Para produzir um rosto atraente, o ácido hialurônico tem a capacidade de reter água. O ácido hialurônico é um componente natural presente no tecido humano, e com a idade o seu teor diminui, contribuindo para a formação de rugas e a diminuição da elasticidade da pele. Atualmente, a substância de ácido hialurônico é comumente usada para fins estéticos, desfrutando de maior reputação por sua excelente capacidade de "apagar" rugas. Este ácido é de suma importância para manter hidratação natural e o colágeno na pele, resultando em uma pele mais firme, melhor hidratada e mais jovem. Baseado em formulações cosméticas ou protetores solares ele também pode ser capaz de proteger a pele contra radiação ultravioleta, devido à eliminação de radicais livres. Dessa forma conclui-se que o ácido hialurônico hidrata e restaura a pele facial, assim alcançando um efeito anti-envelhecimento.

**PALAVRAS-CHAVE:** Ácido hialurônico. Envelhecimento cutâneo. Pele.

#### ABSTRACT

The phenomenon of aging mainly affects the human face. Skin aging is a complex biological process that occurs in a gradual fashion. Ageing is part of our history, and yet have some basic care may delay the wrinkles. The structural changes associated with aging can be treated or delayed using topical cosmetic-based hyaluronic acid. To produce an attractive face, hyaluronic acid has the ability to retain water. Hyaluronic acid is naturally present in human tissue, and over time there is a decrease in its synthesis. Currently, the substance of hyaluronic acid is commonly used for aesthetic purposes, enjoying the highest reputation for its excellent ability to "erase" wrinkles. This acid is extremely important to maintain hydration and natural

collagen in the skin resulting in firmer skin, better hydrated and more youthful. Based in cosmetic formulations or sunscreens it may also be able to protect the skin against ultraviolet radiation due to the elimination of free radicals. Thus it is concluded that hyaluronic acid hydrates and restores facial skin, thus reaching an anti-aging effect.

**KEYWORDS:** Hialuronic acid. Skin aging. Skin.

## INTRODUÇÃO

A pele, manto que reveste todo organismo, representa uma barreira protetora, sendo o principal órgão de comunicação com o meio exterior. É composta por uma estrutura complexa de tecidos de naturezas diversificadas, oferecendo proteção ao organismo contra vários tipos de fatores externos que possam prejudicá-lo. É indispensável à vida, isolando os componentes orgânicos do meio exterior. Esta barreira biológica é composta de três camadas: a epiderme, a derme e a tela subcutânea.

A função da pele é basicamente proteção e defesa contra agentes externos, com o objetivo de manter o equilíbrio da superfície do corpo, livrando-o de danos físicos, químicos e biológicos. A epiderme se divide em cinco subcamadas: a córnea (mais superficial), a camada lúcida, seguida da camada granulosa e camada espinhosa e o estrato germinativo ou basal (camada mais profunda da epiderme). A derme, também chamada tecido conectivo da pele, é composta principalmente de elastina e colágeno. Esse dá integridade estrutural e mecânica à pele, e, àquele, confere a pele importante propriedade elástica.

O envelhecimento cutâneo é um processo biológico complexo e contínuo que se caracteriza por alterações celulares e moleculares, com diminuição progressiva da capacidade de homeostase do organismo. É um fenômeno fisiológico que ocorre de maneira gradativa. Existem dois tipos de envelhecimento, o intrínseco (envelhecimento esperado que ocorre com o passar do tempo) e o extrínseco ou fotoenvelhecimento (quando a pele apresenta precocemente alterações). O envelhecimento provoca diminuição das funções do tecido conjuntivo ocasionando desidratação da pele e aparecimento de linhas de expressão. Outro grande fator associado ao envelhecimento são os radicais livres.

As modificações estruturais decorrentes do envelhecimento, embora sejam normais, podem ser tratadas ou retardadas, como por exemplo, com o uso de cosméticos tópicos a base de ácido hialurônico. Polissacarídeo de alto peso molecular, o ácido hialurônico é produzido principalmente por fibroblastos e outras células especializadas do tecido conjuntivo. Embora amplamente distribuídos por todo o corpo, o envelhecimento facial provoca um aumento na degradação e diminuição da síntese de ácido hialurônico. A consequência é a perda da elasticidade e flexibilidade, levando a formação de rugas e desidratação.

O ácido hialurônico é formulado em vários cosméticos como cremes faciais, loções leitosas, protetores labiais e packs facial, principalmente devido à sua excelente propriedade de retenção de água. Acredita-se que o ácido hialurônico contido em cosméticos cria uma película protetora sobre a superfície da pele retendo umidade de modo que melhore o frescor da pele. Com a aplicação, o ácido hialurônico se adapta aos contornos do rosto, tratando as rugas e recuperando o volume e a hidratação natural da pele.

O tratamento com aplicação de ácido hialurônico é seguro e eficaz. Por ser uma substância natural da pele, o preenchimento com ácido hialurônico dispensa testes de alergia, bem como, proporciona um rejuvenescimento harmônico e pode ser combinado com outras técnicas para obter um resultado ainda mais eficaz e desejado. O uso do ácido hialurônico vem sendo uma forte tendência como anti-aging e está sendo amplamente utilizado dentre os mais reconhecidos cirurgiões plásticos e dermatologistas do Brasil. Devido a essas propriedades físicas mencionadas, o presente estudo tem por objetivo, revisar através da

literatura o potencial rejuvenescedor tópico facial com o uso do ácido hialurônico, e assim poder contribuir com a atualização técnica a respeito do tema.

## **Envelhecimento do Sistema Tegumentar**

O fenômeno do envelhecimento afeta principalmente a face humana, provocando uma série de microscópicas e macroscópicas complexas mudanças volumétricas. Estas alterações são agravadas pela reabsorção do suporte tridimensional de estruturas profundas, como a gravidade, redistribuição de gordura subcutânea, maus hábitos e fatores ambientais. Sendo esses notavelmente consistentes, e independentemente de raça, nacionalidade ou idade (BRANDT & CAZZANIGA, 2008).

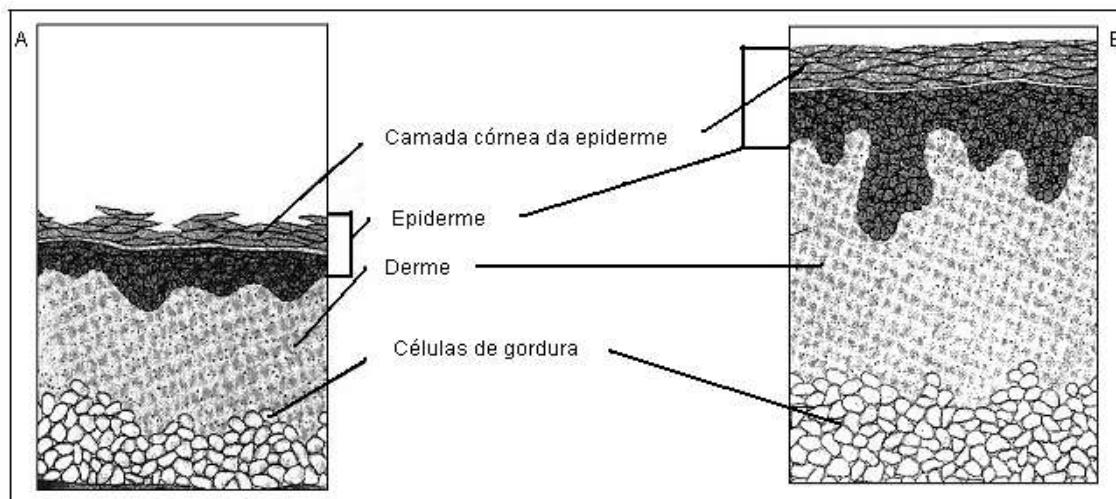
Os tecidos, como a pele, gradualmente passam por mudanças de acordo com a idade, sendo estas alterações que são mais facilmente reconhecidas, se caracterizando por atrofia, enrugamento, redução da elasticidade, ptose e lassidão, resultantes de uma pele senil (ORÍÁ *et al.*, 2003). O processo de envelhecimento se dá de forma gradual. O colágeno e a elastina, tornam-se progressivamente mais rígido, perdendo sua elasticidade natural devido à redução do número de fibras colágenas e de outros componentes do tecido conjuntivo. A diminuição das funções do tecido conjuntivo provocam desidratação da pele e aparecimento de linhas de expressão, como consequência da degeneração das fibras elásticas, aliada à menor troca de oxigenação dos tecidos (GUIRRO & GUIRRO, 2004).

De acordo com Guirro & Guirro (2004), este fenômeno de envelhecimento está relacionado tanto a uma redução no número total das células do organismo, quanto ao funcionamento desordenado das muitas células que permanecem. Strutzel *et al.* (2007) relata que com o envelhecimento ocorrem diversas alterações na pele, como:

- Epiderme: estreitamento da junção-epidérmica, variação no tamanho e forma das células basais, menor número de melanócitos e de celular de Langerhans.
- Derme: menor espessura, degeneração das fibras de elastina e diminuição de células e de vascularização.
- Anexos: menor número e estrutura alterada das glândulas sudoríparas e perda dos melanócitos do bulbo capilar.

A pele, que ficou exposta a fatores externos por muito tempo, mostra alterações que são mais graves do que aquelas devidas somente ao envelhecimento. Tal pele mostra mais marcadamente as rugas (STRUTZEL *et al.*, 2007). Na pele jovem e saudável, as camadas são espessas e a camada córnea da epiderme é homogênea; enquanto que ao envelhecermos, as camadas da pele vão se tornando mais finas, e, além disso, a camada da epiderme torna-se áspera (PERRICONE, 2001).

Segundo Perricone (2001), existem dois tipos de envelhecimento, o intrínseco (envelhecimento esperado, previsível, inevitável e progressivo) e o extrínseco ou fotoenvelhecimento (quando a pele apresenta precocemente alterações). O envelhecimento intrínseco - interno - é o envelhecimento que ocorre com a passagem do tempo. A pele envelhecida intrinsecamente, de acordo com Moi (2004), destaca-se a diminuição das fibras elásticas e alterações em componentes celulares, moleculares e genéticos. Nesta, nota-se a perda da elasticidade, da turgescência, atrofia cutânea, surgimento de rugas e flacidez. Ferolla (2007) relata que o envelhecimento extrínseco ou fotoenvelhecimento, o mais intenso e evidente, está associado a causas externas, como: luz solar, poluição do ar e inflamação causados por sabonetes agressivos, tratamentos inadequados, cosméticos e processos de doenças. O fotoenvelhecimento pode ser clinicamente observado por rugas profundas, pele áspera, irregularidade da superfície cutânea e despigmentação mosqueada.



**Figura 1.** Representação esquemática da pele jovem (A) e da pele envelhecida (B). Fonte: PERRICONE (2001).

Assim como o envelhecimento intrínseco e o fotoenvelhecimento, o envelhecimento climatérico (fase da vida da mulher com início aos 35 anos e término aos 65 anos) tem-se caracterizado por distensão da pele, aumento da viscosidade e diminuição da elasticidade. Causada por mudanças hormonais na pós-menopausa, o envelhecimento climatérico causa muitos danos na pele facial, e assim como os demais tipos de envelhecimento, pode ser altamente variável entre os indivíduos dependendo da idade, estilo de vida, estado hormonal e predisposição genética (GROSSMAN, 2005).

De acordo com Cefali *et al.* (2009), aproximadamente 80% dos sinais visíveis no envelhecimento são provocados pelos raios ultravioletas, e os principais causadores são os radicais livres. Segundo Perricone (2001), o principal inimigo do envelhecimento são os radicais livres. As células utilizam oxigênio para produzir energia e, nesse processo, geram radicais livres, moléculas de oxigênio instáveis criadas durante funções metabólicas básicas, como circulação e digestão. A luz do sol, as toxinas como pesticidas, fumaça de cigarro e poluição também geram radicais livres.

Os radicais livres atacam as células na parte superficial da epiderme degradando os fibroblastos da derme, podendo lesar a cadeia de DNA, proteínas, carboidratos, lipídios e as membranas celulares na parte mais profunda da epiderme, causando até mesmo câncer nos casos mais graves (CHORILLI & LEONARDI; SALGADO, 2007). A destruição de lipídeos da pele por peroxidação, contribui para uma pele seca e áspera, proporcionando a aceleração do envelhecimento cutâneo, aumento de rugas, espessamento da epiderme, perda da firmeza e diminuição da elasticidade da pele, modificando sua permeabilidade e funcionamento normal (CEFALI *et al.*, 2009).

Além das reações provocadas pelos radicais livres, o envelhecimento também é causado pela incapacidade crescente das defesas naturais antioxidantes do organismo (CEFALI *et al.*, 2009). Os antioxidantes previnem os danos provocados pelos radicais livres oferecendo a essas moléculas os elétrons necessários para tornarem-se estáveis. O organismo tem capacidade de produzir antioxidante, no entanto, essa produção é limitada. Com isso, os radicais livres danificam componentes essenciais da membrana plasmática da célula provocando desidratação e envelhecimento (PERRICONE, 2001).

Segundo Perricone (2001), é possível aumentar os efeitos do programa de antioxidantes tópicos com um excelente plano alimentar que promova a saúde em geral. A melhor dieta para ter uma boa saúde e uma pele maravilhosa é composta de frutas, legumes e verduras frescos, combinados a fontes de proteínas com baixo teor de gordura, carboidratos complexos e água limpa.

## Alternativa cosmecêutica – Ácido Hialurônico

Como estamos vendo, envelhecer faz parte da nossa história, no entanto ter alguns cuidados básicos, como uma vida saudável, ingestão de líquidos e hidratação, podem adiar as rugas. Ao se falar de prevenção ou tratamento do envelhecimento cutâneo, podemos citar o uso do ácido hialurônico (AH) para o rejuvenescimento facial, no qual reflete na diminuição da elasticidade da pele, o que origina flacidez e as rugas (PERRICONE, 2001).

Aumento do volume do tecido através de procedimentos não-invasivos utilizando tecidos moles biodegradáveis, o preenchimento pode restaurar a aparência jovem de um envelhecimento facial melhorando linhas e rugas. Cientistas e médicos estão constantemente buscando um preenchimento dérmico ideal. Esse preenchimento ideal deve ser seguro e eficaz, biocompatível, não imunogênico, fácil de distribuir e armazenar, e deve exigir nenhum teste de alergia. Além disso, deve ser de baixo custo, tem uma persistência aceitável e ser fácil de remover. Para criar harmonia e produzir um rosto atraente, o ácido hialurônico têm a capacidade de reter água até 1.000 vezes o seu volume. Atualmente, a substância de ácido hialurônico é comumente usada para fins estéticos, desfrutando de maior reputação por sua excelente capacidade de “apagar” rugas. (BRANDT & CAZZANIGA, 2008).

O nome ácido hialurônico, deriva do termo hialóide (vitreous) mais ácido urônico. O termo hialóide descreve com precisão a sua aparência transparente relativa a vidro (YAMADA & KAWASAKI, 2005). O ácido hialurônico é o glicosaminoglicano mais abundante presente na matriz extracelular constituindo a derme, não sulfatado e não ligado covalentemente à proteína ele é o único glicosaminoglicano não limitado a tecidos animais. É sintetizado principalmente por fibroblastos, por uma enzima vinculada a membrana plasmática (ácido hialurônico sintetase), que é secretada diretamente em meio extracelular. Devido às suas excepcionais propriedades físicas, o ácido hialurônico desempenha um papel predominante na estrutura e organização da derme e ajuda a garantir a flexibilidade e a firmeza da pele (ROCQUET & REYNAUD, 2008).

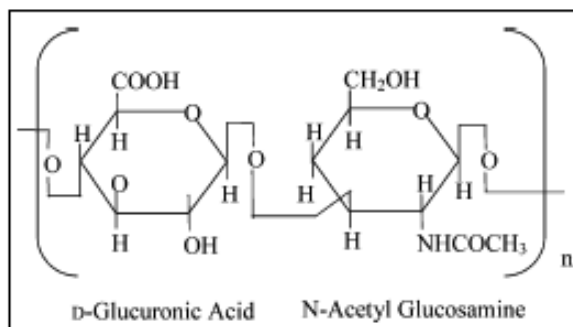
A síntese do ácido hialurônico é estimulada pelo crescimento de regulamentação de fatores, tais como: fator transformador de crescimento B (TGF- $\beta$ ), derivado de plaquetas – BB, fator de crescimento (PDGF $\beta$ ), fator de crescimento de fibroblasto, e fator epidérmico, no entanto, o mecanismo exato e regulação da biossíntese de ácido hialurônico permanece incerto. Muitos mediadores inflamatórios e fatores de crescimento ativam a síntese desse ácido e a transdução de sinal parece envolver proteínas quinases (KIM *et al.*, 2006).

Segundo Kim *et al.* (2006), o ácido hialurônico ocorre em todos os tecidos dos vertebrados e está presente nos fluidos corporais em quantidades variadas, sendo as maiores concentrações observadas em tecido conjuntivo frouxo e as menores concentrações no sangue. Na pele, o ácido hialurônico constitui o reservatório primário de ácido hialurônico no corpo, mais de 50% do total.

Como já mencionado, o ácido hialurônico da pele é produzido principalmente por fibroblastos e queratinócitos. Previamente, acredita-se que o ácido hialurônico deriva exclusivamente da derme, pois esta constitui a maior parte da pele. Na camada dérmica, o ácido hialurônico aparece especialmente relacionado com as microfibrilas de colágeno, fibras colágenas e elásticas. O ácido hialurônico quando sintetizado pelos queratinócitos, é transferido para o estrato córneo e está envolvido na estrutura e organização da matriz extracelular, além de facilitar no transporte de íons e nutrientes e a preservação da hidratação do tecido. A água presente na derme vai para a epiderme por meio dos espaços extracelulares, enquanto que a barreira extracelular rica em lipídeos impede a fuga da água da camada granular, fazendo uma reserva adequada de água, cuja mobilização garante hidratação ótima das camadas da epiderme. Além disso, a difusão da água através da pele também é bloqueada por lipídios extracelulares provenientes de queratinócitos do estrato granuloso. Ambos os processos descritos são cruciais para a manutenção da hidratação da pele (KIM *et al.*, 2006).

O ácido hialurônico é um polissacarídeo linear de alta massa molecular, é composto exclusivamente por unidades dissacarídicas polianiónicas de ácido D-glicurônico e

N-acetil-glicosamina unidas alternadamente por ligações glicosídicas  $\beta$ -1,3 e  $\beta$ -1,4. A solução aquosa de ácido hialurônico tem consistência gelatinosa, alta viscoelasticidade e alto grau de hidratação, isto ocorre, devido às características estruturais da molécula. O ácido hialurônico está presente em vários tecidos conectivos de animais, tais como pele e cartilagem e possui importantes funções relacionadas à flexibilidade e manutenção da estrutura dos tecidos (OGRODOWSKI, 2006).



**Figura 2.** Estrutura química da unidade de repetição do ácido hialurônico. Fonte: CHONG et al. (2005).

Na pele, o ácido hialurônico é normalmente encontrado nos espaços intercelulares da epiderme, exceto na camada granular superior e no estrato córneo. Na derme a proteína de ligação do ácido hialurônico apresenta uma coloração difusa que é aumentada abaixo da membrana basal e ao redor dos apêndices da pele. A síntese de ácido hialurônico ocorre na membrana plasmática e é influenciada por vários fatores, tais como: hormônios e mediadores inflamatórios. Certos receptores, como CD44, podem atuar como um receptor para ácido hialurônico em membranas celulares. O receptor CD44 pode ser detectado por anticorpos monoclonais na maioria dos leucócitos, fibroblastos e células epiteliais (JUHLIN, 1997). Segundo Barbosa et al. (2008), o receptor CD44 está expresso em vários tipos de células onde possui a função de adesão celular, incluindo linfócitos, células mielóides, fibroblastos, retina e células gliais do Sistema Nervoso Central. No tecido epitelial, os receptores estão preferencialmente explícitos em células em proliferação quando comparados com tecidos que não estavam em proliferação celular.

Em solução fisiológica, o ácido hialurônico apresenta conformação rígida devido às ligações  $\beta$ -glicosídicas interna de ligação de hidrogênio e interações com o solvente. Em consequência, o ácido hialurônico assume uma estrutura expandindo-se em solução, ocupando um espaço grande. Devido seu alto peso molecular, esse pode afetar as funções biológicas e a meia-vida do ácido hialurônico, bem como as suas propriedades reológicas (CHONG *et al.*, 2005).

De acordo com Vázquez *et al.* (2010), o ácido hialurônico possui propriedades biológicas tais como lubrificação, viscoelasticidade, capacidade de retenção de água e de biocompatibilidade. Além disto, há inúmeras aplicações em alimentos, cosméticos e em áreas clínicas, tais como cirurgia plástica, tratamento de artrite, grandes queimaduras e cirurgia intra-ocular. Este glicosaminoglicano, o ácido hialurônico, tem sido tradicionalmente extraído de tecidos animais, tais como: líquido sinovial, crista de galo, cartilagem, humor vítreo e cordões umbilicais, no entanto, a produção fermentativa por estreptococos gera rendimentos com maior concentração de ácido hialurônico em menores custos. Entre as linhagens de bactérias, *S. zooepidemicus* é um dos mais utilizados. No entanto, Ogradowski (2006), relata que a obtenção do ácido puro a partir dessas fontes naturais apresenta algumas desvantagens, como: redução da massa molar, devido à degradação das suas cadeias nos procedimentos complexos requeridos para a purificação, e necessidade de purificação laboriosa, uma vez que esse produto encontra-se usualmente misturado com outros mucopolissacarídeos e proteínas.

Com o passar do tempo, ocorre mudanças na estrutura e função dos glicosaminoglicanos, como no caso do ácido hialurônico, em parte, ocorre devido à intrínseca

de fatores como o estresse oxidativo do metabolismo celular ou idade – dependente do declínio hormonal, e fatores extrínsecos como radiação UV e tabagismo, levando a mudanças mensuráveis das propriedades viscoelásticas da pele, como redução da hidratação da derme (REUTHER *et al.*, 2010).

O ácido hialurônico é um componente do tecido conjuntivo de todos os mamíferos, responsável pela absorção de água na pele dando-lhe volume. É um componente essencial da matriz extracelular de todos os tecidos adultos, sua ocorrência é natural sendo rapidamente quebrado pela hialuronidase e eliminado através dos vasos linfáticos e pelo metabolismo hepático. Vários tipos de ácido hialurônico estão atualmente disponíveis comercialmente para o meio da implantação dérmica profunda para a correção moderada e grave das rugas faciais e dobras (BRANDT & CAZZANIGA, 2008).

### **Ácido Hialurônico: mecanismos antienvhecimento**

O ácido hialurônico tem sido utilizado há mais de uma década no preenchimento de partes moles para corrigir depressões, rugas e sulcos. O comportamento biológico é bem conhecido, com estudos histológicos disponíveis, sendo absorvido gradativamente ao longo dos meses (SALLES *et al.*, 2009).

John e Prince (2009) expõem que o ácido hialurônico tópico não é reticulado, e, por isso, é facilmente absorvido. Foi usado primeiramente como um veículo para o fornecimento de outros medicamentos para a pele, particularmente útil para a liberação sustentada e entrega localizada, por passar através da pele por transporte ativo. Como o significado do ácido hialurônico na retenção de água na derme veio à luz, o ácido hialurônico tópico, tornou-se um cosmético no seu próprio direito, aumentando a retenção de água da derme, sendo comercializado como um agente de preenchimento para a pele.

A penetração de fragmentos de ácido hialurônico na derme pode ocorrer através de folículos pilosos, que proporciona uma rota bem conhecida, através de macromoléculas de penetração da pele, podendo explicar a localização dérmica do ácido hialurônico. No entanto, Kaya *et al.* relata que, em seus estudos com ratos que contêm folículos pilosos com funções incompletas ou parcialmente desenvolvidas, diz que houve um aumento do teor de ácido hialurônico na pele dérmica de ratos tratados com ácido hialurônico, deixando em aberto a possibilidade de participação de um mecanismo adicional de tamanho limitado na penetração do ácido hialurônico, incluindo possivelmente a absorção passiva (KAYA *et al.*, 2006).

Muitas das funções fisiológicas do ácido hialurônico são pensadas para relacionar-se com suas características moleculares, incluindo as suas propriedades físicas, interações com receptores específicos, tais como CD44 e RHAMM (receptor de motilidade AH - mediada), e seus efeitos de mediação na sinalização celular e de comportamento. Recentemente, a compreensão do papel do ácido hialurônico na mediação das funções fisiológicas através da interação com a vinculação de proteínas e receptores de superfície celular na epiderme, por exemplo, CD44, surgiu propondo que a molécula pode ser envolvida na função da célula. No entanto, os mecanismos exatos pelos diferentes sinais em que são ativados, ainda não foram completamente definidos (BROWN & JONES, 2005). De acordo com os estudos de Kaya *et al.* (2006), é possível que a produção de ácido hialurônico fisiológico sature a capacidade de ligação ao CD44 no estado de equilíbrio, de modo que os fragmentos adicionais de ácido hialurônico exógeno, não induz uma significativa CD44 - resposta dependente.

O ácido hialurônico, segundo Mao *et al.* (2003), pode modular o fator de crescimento e secreção de citocinas, inibir a hidrólise da proteinase e influenciar diversas funções celulares, como: a adesão, o crescimento, a migração, a proliferação e a diferenciação. Não tem antigenicidade e também não induz a reação alérgica ou inflamatória. Aplicado topicamente, o ácido hialurônico, de acordo com Harvima *et al.* (2006), não é retido

como um reservatório hidrofílico sobre a pele, mas em vez disso, é absorvido ativamente na superfície da pele atingindo a derme.

O ácido hialurônico pode imobilizar a água nos tecidos e assim, alterar o volume dérmico e a compressibilidade. É confirmado o que Mao *et al.* (2003) relatou, o ácido hialurônico também pode influenciar a proliferação celular, diferenciação, e reparo dos tecidos. Alterações na disponibilidade e síntese de ácido hialurônico, podem ser observadas com o envelhecimento, cicatrização e doenças degenerativas (JUHLIN, 1997). Na pele, maior órgão do corpo humano, constituindo a principal proteção de barreira entre os tecidos subjacentes e a ação hostil do ambiente, o ácido hialurônico desempenha um papel de sequestrador de radicais livres gerada pelos raios ultravioleta da luz solar. A luz ultravioleta causa estresse oxidativo em células podendo danificar o seu material genético, assim provoca a degeneração e morte das mesmas (KOGAN *et al.*, 2007).

Segundo Neves-Petersen *et al.* (2010), os benefícios do ácido hialurônico, estão diretamente influenciados pelo comprimento da sua cadeia de biopolímeros, contudo, certos fatores ambientais podem alterar o comprimento desse biopolímero. Entre esses fatores, um é altamente significativo, os radicais livres especificamente espécies reativas de oxigênio. Quando o ácido hialurônico é exposto a esse radical livre, ele pode polimerizar e como consequência, algumas de suas propriedades benéficas podem se alterar. Em algumas circunstâncias, isso pode ser vantajoso, na qual o ácido hialurônico funcionará como um antioxidante protegendo outros tecidos de radicais livres, e esse mecanismo pode envolver a despolimerização do ácido hialurônico.

Brown & Jones (2005) relataram o movimento surpreendente do ácido hialurônico na queratina, camadas epidérmicas e dérmicas de ratos e pele humana, sendo aparentemente rapidamente absorvido a partir da superfície da pele e da epiderme. Há dois possíveis fatores que podem estar envolvidos neste comportamento. Em primeiro lugar, a presença de receptores de ácido hialurônico na pele subjacente pode direcionar a localização de ácido hialurônico aplicada. Em segundo lugar, a estrutura específica do ácido hialurônico hidratado e a presença de uma área hidrofóbica pode permitir a absorção de macromolécula em membranas.

Molécula predominante e volumosa da matriz extracelular, de acordo com Kim *et al.* (2006), o ácido hialurônico aumenta a regeneração de tecidos, sempre que a rápida proliferação e reparação ocorrer. Sua capacidade de retenção de água sugere que o ácido hialurônico pode desempenhar um papel importante na manutenção do espaço extracelular, facilitando o transporte de íons, solutos, nutrientes e preservar a hidratação do tecido. E ainda Kim *et al.* relata que, o teor de ácido hialurônico diminui com a idade, o que pode contribuir para a formação de rugas e a diminuição da elasticidade da pele.

Kaya *et al.* (2006), observou em seus estudos que a aplicação tópica de ácido hialurônico, tem a capacidade de penetrar na epiderme e induzir a proliferação dos queratinócitos, que se traduzem no adensamento da pele humana e induzem a proliferação celular no interior dos compartimentos epidérmicos e dérmicos. E retifica ainda, que ambos os fibroblastos e células endoteliais também se proliferam em resposta ao ácido hialurônico, fornecendo uma explanação possível para a deposição de colágeno dérmico e da angiogênese, respectivamente, observados na pele humana pela aplicação tópica do ácido hialurônico. Mais importante ainda, um aumento na espessura da pele humana é observada em resposta ao ácido hialurônico aplicado apenas em pacientes com atrofia da pele.

A propriedade mais importante da molécula do ácido hialurônico, de acordo com Brown & Jones (2005), é a sua capacidade de se ligar à água, induzindo proteoglicanos a tornar-se hidratados de tal medida que forma um sistema gel. Essas redes de agregados proteoglicanos - ácido hialurônico, devido a características químicas de formações de géis, levam a uma maior viscoelasticidade em relação às redes de ácido hialurônico somente.

John & Prince (2009) descrevem que o ácido hialurônico desempenha funções como: espaço de enchimento, lubrificação de absorção de choque, bem como a modulação de



células inflamatórias e de eliminação de radicais livres. Sendo esse extremamente hidrofílico, bioquimicamente retém água, por suas ligações de hidrogênio que ocorre entre os grupos carboxílicos adjacentes e grupos N - acetil, na medida em que mantém até 1.000 vezes seu peso em água.

Na epiderme, o ácido hialurônico mostrou ser induzido durante a cicatrização de feridas e a regeneração. Curiosamente, várias condições que aceleram o envelhecimento da pele, tais como deficiência de estrogênio, são associadas com perda de ácido hialurônico da derme. Esses resultados sugerem fortemente que o ácido hialurônico dérmico, desempenha um papel importante durante o fotoenvelhecimento (DAI *et al.*, 2007). Curiosamente, o efeito do ácido hialurônico na resposta inflamatória parece estar relacionado ao seu tamanho molecular, ou seja, maior o ácido hialurônico, tem atividade antiinflamatória, enquanto menor o ácido hialurônico, tem atividade pró-inflamatória (YAMAWAKI *et al.*, 2009).

Edwards & Fantasia (2007) relatam que os polímeros de ácido hialurônico podem variar em tamanho de 4.000 a 20.000 mil Daltons *in vivo*. Suas moléculas são de alto peso molecular e tem propriedades antiinflamatórias, antiangiogênicas e imunossupressoras, enquanto que os fragmentos de 20 kDa e de muito baixo peso molecular, estimulam a síntese de novos vasos sanguíneos, citocinas inflamatórias e induzem respostas inflamatórias em macrófagos e células dendríticas secundárias à infecção e lesão tecidual.

A duração do efeito cosmético do ácido hialurônico é determinada principalmente pela degradação enzimática por fibroblastos, resultando na formação de cadeias mais curtas do ácido hialurônico, que são ingeridos pelos fibroblastos, macrófagos e queratinócitos (JOHN & PRINCE, 2009).

### **Ações *anti-aging* e efeitos colaterais**

O ácido hialurônico é de suma importância para manter hidratação e colágeno na pele. Sintetizado pelos fibroblastos é necessário para a sustentação da pele. O ácido hialurônico permite que a pele mantenha a homeostase da pele. Além disso, graças às suas propriedades higroscópicas natural, ele faz um reservatório de água na derme. Testes de eficácia demonstram que ácido hialurônico melhora a síntese de colágeno I (aumenta espessura da derme, tornando-a menos vulnerável a agressões) na derme. Resultando em uma pele mais firme, melhor hidratada e mais jovem (ROCQUET & REYNAUD, 2008).

O ácido hialurônico tem sido amplamente utilizado em produtos cosméticos devido às propriedades viscoelásticas e possuir excelente biocompatibilidade. É relatado que o ácido hialurônico hidrata e restaura a pele facial, assim alcançando um efeito antienvhecimento. Baseado em formulações cosméticas ou protetores solares, ele também pode ser capaz de proteger a pele contra radiação ultravioleta, devido à eliminação de radicais livres. Além disso, tem propriedade de hidratação da pele considerada muito maior do que outros polissacarídeos devido à sua grande capacidade de se vincular à água. Assim, a aplicação tópica de ácido hialurônico pode resultar em aumento da hidratação do estrato córneo (BROWN & JONES, 2005). Juhlin (1997) relata que quando o ácido hialurônico imobiliza água para o tecido, altera o volume dérmico e a compressibilidade da pele.

O ácido hialurônico é um hidratante, derivado do ativo composto pro hialuronato de sódio a 1%, capaz de reter a água, formar filme elástico proporcionando elasticidade e tonicidade à pele. Pode ser utilizado em hidratantes para face e corpo, pois não é oclusivo. Além disso, confere toque agradável (SOUZA, 2003). Altamente hidrofílico, o ácido hialurônico quando aplicado sobre a pele forma uma película viscoelástica, transparente e fina. Como é um excelente hidratante e um ótimo lubrificante, melhora sensivelmente as características da pele, proporcionando maciez, tonicidade e elasticidade. Em condições críticas, como exposição à luz solar, distúrbios metabólicos, traumas ou processo de envelhecimento, ajuda a preservar e restaurar os mecanismos naturais de proteção da pele.

Durante o processo de regeneração da pele, o ácido hialurônico inicia a primeira fase do processo de cicatrização, antes do começo da síntese de colágeno (COSMETOLOGIA, 2010).

A propriedade viscoelástica do ácido hialurônico é determinada pelo comprimento da cadeia molecular, a concentração, a ligação transversal e o tamanho de partícula. As diferenças nos vários agentes de ácido hialurônico são decididas pela derivação de origem animal (contra bactérias), ligações cruzadas (método usado para criar ligações cruzadas e do grau de ligações cruzadas presentes), a concentração de ácido hialurônico, a quantidade de ácido hialurônico livre, o tamanho das partículas e uniformidade da estrutura. Assim, processos de fabricação diferentes, têm diferentes géis quanto à dureza e uma quantidade diferente de inchaço causado pelo acúmulo de água (JOHN & PRINCE, 2009).

Na epiderme superficial, age como umectante contribuindo para o conteúdo de umidade, e diminuindo a perda de água transepidérmica. Uma vez absorvido na derme profunda, ele aumenta a turgescência no interior desta e, auxilia também na proliferação de fibroblastos dérmicos, promovendo a produção de matriz extracelular *in vitro*, embora não haja provas claras de isso ocorrer "*in vivo*". Como o ácido hialurônico tem meia-vida curta, esse terá aplicação freqüente para melhores resultados (JOHN & PRINCE, 2009).

Clinicamente, a aplicação tópica de ácido hialurônico de acordo com os estudos de Kaya *et al.* (2006), resulta em hiperplasia da epiderme com a restauração da espessura normal da pele humana atrófica logo um mês após o início do tratamento. Esse efeito foi acompanhado por uma melhoria clínica significativa, sugerindo que o ácido hialurônico pode fornecer a base para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para doenças de pele caracterizada por atrofia.

O principal efeito colateral pode ser uma reação alérgica, possivelmente devido a impurezas presente no ácido hialurônico. (BROWN & JONES, 2005). No entanto, Kim *et al.* (2006), em seus estudos realizados com camundongos, o ácido hialurônico tópico não demonstrou nenhum efeito irritativo quando aplicado. Seja qual for o mecanismo preciso, Kaya *et al.* (2006), observou que a ausência de hiperplasia da pele em participantes saudáveis, em resposta ao ácido hialurônico, sugere que a administração tópica desse, não apresenta risco de induzir efeitos colaterais locais indesejáveis.

O ácido hialurônico é usado em formulações na concentração de 1 a 10%, com pH de estabilidade ideal de 5,5 a 7,5, devendo ser conservado em geladeira. Esse precipita em presença de proteínas e tensoativos catiônicos (SOUZA, 2003).

## REFLEXÕES

Se envelhecer faz parte da nossa história, como já foi mencionado, não há muito que se fazer, mas alternativas para minimizar os efeitos do tempo são extremamente desejados hoje em dia, tanto pelos homens quanto pelas mulheres. Uma pele saudável e viçosa, garante ao indivíduo um convívio com a idade, mais tolerante e aceitável. Uma vida saudável, a ingestão de líquidos e hidratação, podem adiar as rugas. Ao se falar de prevenção ou tratamento do envelhecimento cutâneo, podemos citar o uso do ácido hialurônico para o rejuvenescimento facial, no qual reflete na diminuição da elasticidade da pele, o que origina flacidez e as rugas. Dessa forma, o ácido hialurônico vem sendo muito requisitado na indústria cosmecêutica, como um procedimento prático e não-invasivo largamente utilizado na estética, restaurando a aparência de uma pele saudável e melhorando linhas e rugas. Devido aos avanços na compreensão dos aspectos clínicos e bioquímicos associados ao envelhecimento, este estudo demonstrou também, que o envelhecimento da pele provoca um aumento na degradação do ácido hialurônico e diminuição da síntese do mesmo, levando a perda da elasticidade e flexibilidade e posteriormente formação de rugas e desidratação. Estudos descrevem que o uso do ácido hialurônico depois de um mês resultaram em hiperplasia da epiderme com a restauração da espessura normal da pele humana atrófica, e, por conseguinte, há otimismo em seu uso para o desenvolvimento de novas estratégias

terapêuticas para doenças de pele caracterizada por atrofia. É importante ser enfatizado que em todos os estudos, não foi observado registros de efeitos adversos causados pelo ácido hialurônico, a não ser por pequenas reações alérgicas ocasionadas por impurezas do mesmo. Sendo assim, sugere-se que as modificações estruturais decorrentes do envelhecimento, embora sejam normais, podem ser tratadas ou retardadas com o uso do cosmético tópico a base de ácido hialurônico, o que o torna uma alternativa excepcional no combate aos sinais de envelhecimento, possibilitando uma pele com aspecto mais jovem e hidratada, uma vez que o ácido hialurônico faz parte da constituição natural da derme.

## BIBLIOGRAFIA

1. BARBOSA, L.H.F. *et al.* Detecção de receptor de ácido hialurônico em prega vocal humana por método imunohistoquímico. **Rev Bras Otorrinolaringol**, v.74, n.2, p.201-6, 2008.
2. BRANDT, F.S.; CAZZANIGA, A. Hyaluronic acid gel fillers in the management of facial aging. **Clinical Interventions in Aging**, v.3, n.1, p.153-9, 2008.
3. BROWN, M.B.; JONES, S.A. Hyaluronic acid: a unique topical vehicle for the localized delivery of drugs to the skin. **European Academy of Dermatology and Venereology (JEADV)**, v.19, p.308–318, 2005.
4. CEFALI, L.C. *et al.* Tomate Salada: Uma Alternativa como Fonte de Antioxidante para Uso Tópico. **Latin American Journal of Pharmacy**, v.28, n.4, p.589-593, 2009.
5. CHONG, B.F. *et al.* Microbial hyaluronic acid production. **Appl Microbiol Biotechnol**, v.66, n.4, p.341–351, 2005.
6. CHORILLI, M.; LEONARDI, G. R.; SALGADO, H. R. N. Radicais livres e antioxidantes: conceitos fundamentais para aplicação em formulações farmacêuticas e cosméticas. **Rev. Bras. Farm.**, Rio de Janeiro, V. 88, n. 3 p. 113-118, 2007.
7. DAI, G. *et al.* Chronic Ultraviolet B Irradiation Causes Loss of Hyaluronic Acid from Mouse Dermis Because of Down-Regulation of Hyaluronic Acid Synthases. **The American Journal of Pathology**, v.171, n.5, p.1451-1461, 2007.
8. EDWARDS, P.C.; FANTASIA, J.E. Review of long-term adverse effects associated with the use of chemically-modified animal and nonanimal source hyaluronic acid dermal fillers. **Clinical Interventions in Aging**, v.2, n.4, p.509–519, 2007.
9. COSMETOLOGIA. ESCOLA ESTADUAL DE EDUCAÇÃO PROFISSIONAL – EEEP. ENSINO MÉDIO INTEGRADO À EDUCAÇÃO PROFISSIONAL. CURSO TÉCNICO EM ESTÉTICA.. Fortaleza, 2010.
10. FEROLLA, A.C.J. **Estudo da pele humana fotoenvelhecida após tratamento com terapia fotodinâmica associada ao ácido 5-delta-aminolevulínico tópico: avaliação imunoistoquímica, do colágeno e do tecido elástico.** São Paulo, 2007. 294f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.
11. GROSSMAN, RacheI. The Role of Dimethylaminoethanol in cosmetic dermatology. **Am. J. Clin. Dermatol.**, Philadelphia, V. 6, no. 1, p. 39-47, 2005.
12. GUIRRO, E.; GUIRRO, R. **Fisioterapia dermato-funcional.** 3. ed. São Paulo: Manole, 2004
13. HARVIMA, I.T. *et al.* Hyaluronic acid inhibits the adherence and growth of monolayer keratinocytes but does not affect the growth of keratinocyte epithelium. **Arch Dermatol Res**, v.298, n.5, p.207–219, 2006.
14. JOHN, H.E.; PRINCE, R.D. Perspectives in the selection of hyaluronic acid fillers for facial wrinkles and aging skin. **Patient Preference and Adherence**, v.3, p.225-230, 2009.
15. JUHLIN, L. Hyaluronan in skin. **Journal of Internal Medicine**, v.242, n.1, p.61–66, 1997.
16. KAYA, G. *et al.* Hyaluronate Fragments Reverse Skin Atrophy by a CD44-Dependent Mechanism. **PLoS Med**, v.3, n.12, p.2291-2303, 2006.
17. KIM, S.H. *et al.* The effects of Musk T on peroxisome proliferator-activated receptor [PPAR]- $\alpha$  activation, epidermal skin homeostasis and dermal hyaluronic acid synthesis. **Arch Dermatol Res**, v.298, n.6, p.273–282, 2006.
18. KOGAN, G. *et al.* Hyaluronic acid: a natural biopolymer with a broad range of biomedical and industrial applications. **Biotechnol Lett**, v.29, n.1, p.17–25, 2007.
19. MAO, J. *et al.* Effects of hyaluronic acid-chitosan-gelatin complex on the apoptosis and cell cycle of L929 cells. **Chinese Science Bulletin**, v.48, n.17, p.1807-1810, 2003.
20. MOI, R.C. **Envelhecimento do sistema tegumentar: Revisão sistemática da literatura.** Ribeirão Preto, 2004. 85f. Dissertação (Mestrado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.
21. NEVES-PETERSEN, M.T. *et al.* Biophysical Properties of Phenyl Succinic Acid Derivatized Hyaluronic Acid. **J Fluoresc**, v.20, n2, p.483–492, 2010.

22. OGRODOWSKI, C.S. **Produção de ácido hialurônico por *Streptococcus***: estudo da fermentação e caracterização do produto. Campinas, 2006. 121f. Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Campinas.
23. ORIÁ, R.B. et al. Estudo das alterações relacionadas com a idade na pele humana, utilizando métodos de histo-morfometria e autofluorescência. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 78, n. 4, p. 425-434, jul./ago. 2003.
24. PERRICONE, N. **O fim das rugas**: um método natural e definitivo para evitar o envelhecimento da pele. Tradução de Ana Beatriz Rodrigues. Rio de Janeiro: Elsevier, 2001.
25. REUTHER, T.; BAYRHAMMER, J.; KERSCHER, M. Effects of a three-session skin rejuvenation treatment using stabilized hyaluronic acid-based gel of non-animal origin on skin elasticity: a pilot study. **Arch Dermatol Res**, v.302, n.1, p.37-45, 2010.
26. ROCQUET, C.; REYNAUD, R. RenovHyal, a Patented Anti-Ageing Cosmetic Ingredient. **Cosmetic Science Technology**, p.112-129, 2008.
27. SALLES, A.G. *et al.* Avaliação da durabilidade de preenchimento de ácido hialurônico com ultra-som facial. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v.38, n.1, p.281-3, 2009.
28. SOUZA, Valéria Maria de. **Ativos dermatológicos**: um guia dos novos ativos dermatológicos utilizados na farmácia de manipulação, para médicos e farmacêuticos. 1. ed. São Paulo: Tecnopress, 2003.
29. STRUTZEL, E. et al. Análise dos fatores de risco para o envelhecimento da pele: aspectos gerais e nutricionais. **Rev. Brás. Nutr. Clin.**,; v. 22, n. 2, p. 139-45, 2007.
30. VÁZQUEZ, J.A. *et al.* Hyaluronic acid production by *Streptococcus zooepidemicus* in marine by-products media from mussel processing wastewaters and tuna peptone viscera. **Microbial Cell Factories**, v.9, n.46, p.1-10, 2010.
31. YAMADA, T.; KAWASAKI, T. Microbial synthesis of hyaluronan and chitin: New approaches – Review. **Journal of Bioscience and Bioengineering**, v.99, n.6, p.521-528, 2005.
32. YAMAWAKI, H. *et al.* Hyaluronan receptors involved in cytokine induction in monocytes. **Glycobiology**, v.19, n.1, p.83-92, 2009.

## A IMPORTÂNCIA DO ÁCIDO FÓLICO NA PREVENÇÃO DA MALFORMAÇÃO CONGÊNITA

### THE IMPORTANCE OF FOLIC ACID IN THE PREVENTION OF CONGENITAL MALFORMATION

CAROLINE SCILOVSKI AVANCINI. Acadêmica do Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade INGÁ.

TIELES CARINA DE OLIVEIRA DELANI. Professora Mestre do Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade INGÁ.

VANESSA APARECIDA MARCOLINO. Professora Doutora do Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade INGÁ.

**Endereço para correspondência:** Tiele Carina de Oliveira Delani. Av. Colombo, 9727. CEP: 87070-810 Maringá-PR. [tieles.uninga@gmail.com](mailto:tieles.uninga@gmail.com)

#### RESUMO

O ácido fólico é uma vitamina hidrossolúvel pouco armazenado no organismo, sendo portando adquirido através de alimentos fonte de ácido fólico. Esta vitamina possui grande importância para o funcionamento e crescimento normal do organismo, pois atua efetivamente na síntese de ácidos nucleicos (DNA e RNA) essenciais para a divisão celular. Muitos estudos relatam que o ácido fólico previne o surgimento de malformações congênitas, atuando na formação do tubo neural, reduzindo dessa forma o aparecimento de defeitos do fechamento do tubo neural (DFTN), como anencefalia e espinha bífida. O fechamento do tubo neural ocorre entre a terceira e quarta semana de gestação e é nesse período que a mulher necessita de uma ingestão adequada da vitamina, que está presente em maior proporção nos vegetais, principalmente nos de coloração verde escuro, alimentos como fígado, beterraba e cereais enriquecidos. Pesquisas demonstram que a suplementação dietética com 400mg ao dia de ácido fólico para mulheres grávidas ou que planejam suas gestações podem reduzir a incidência de DFTN, em média em até 72%.

**PALAVRAS-CHAVE:** Ácido Fólico, Anencefalia, Defeitos do Tubo Neural, Malformação Congênita.

#### ABSTRACT

Folic acid is a water soluble vitamin little stored in the body, being, therefore, acquired through food sources of folic acid. This vitamin has great importance for the operation and growth of normal body, because acts effectively in the synthesis of nucleic acids (DNA and RNA) essential for cell division. Several studies report that folic acid prevents the appearance of congenital malformations, acting in the formation of the neural tube (NTD), as anencephaly and spina bifida. The neural tube closure occurs between the third and fourth weeks of gestation, and in this period and in this period that a woman needs an intake appropriate of vitamin, that is present in greater proportion in vegetables, mainly in dark green, foods such as liver, fortified cereals and sugar beet. Research shows that dietary

supplementation with 400mg per day of folic acid for pregnant or who plan their pregnancies can reduce the incidence of neural tube defect, on average within 72%.

**KEY WORDS:** Folic Acid, Anencephaly, Neural Tube Defects, Congenital Malformation.

## INTRODUÇÃO

O ácido fólico é uma vitamina hidrossolúvel do complexo B denominado ácido pteroilglutâmico, encontrado na natureza em forma de folato.

Esta vitamina atua como uma coenzima no metabolismo de aminoácidos, síntese de purinas e pirimidinas e na síntese de ácido nucléico DNA e RNA. Conseqüentemente, sua deficiência pode resultar em uma modificação na síntese de DNA originando modificações cromossômicas.

Estudos relatam que no período gestacional ocorre uma maior necessidade do consumo de ácido fólico devido à rápida divisão do número de células, já que esta vitamina participa da divisão celular. Porém a sua carência tem sido mostrada como a principal responsável pelo defeito do fechamento do tubo neural (DFTN), pois a maioria das mulheres desconhece a sua gravidez tendo conhecimento logo após o primeiro mês de gestação. Isso faz com que não ocorra uma alimentação rica em alimentos fonte de folato.

O tubo neural é formado no início do desenvolvimento fetal dando origem ao cérebro e à medula espinal, ocorrendo entre a terceira e quarta semana do desenvolvimento embrionário. Os DFTN ocorrem nesse período, devido à ingestão insuficiente de ácido fólico acarretando malformações congênitas, que ocorrem com o fechamento incompleto ou incorreto do tubo neural, envolvendo a anencefalia e espinha bífida.

O estudo se torna ainda mais relevante quando analisado os dados retirados do Atlas Mundial de Defeitos Congênitos publicado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) que coloca o Brasil em quarto lugar em relação à incidência de malformações congênitas como anencefalia e espinha bífida, pesquisa esta realizada em 41 países no ano de 2003.

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária conforme a Resolução – RDC n° 344, de 13 de dezembro de 2002, tornou-se obrigatório a partir de 2004 a fortificação das farinhas de trigo e das farinhas de milho com ferro e ácido fólico para a suplementação alimentar tendo em vista a prevenção do defeito do tubo neural.

Diante do exposto, o estudo tem como objetivo ressaltar a importância da alimentação com quantidades adequadas de folato natural que é encontrado em vegetais como também a suplementação com ácido fólico sintético, de modo eficaz na prevenção do DFTN. Assim sendo, é fundamental a abordagem deste tema em vista que a maioria das mulheres férteis não possuem informações sobre as medidas preventivas de malformações congênitas.

### Origem do Nome e Classificação Química

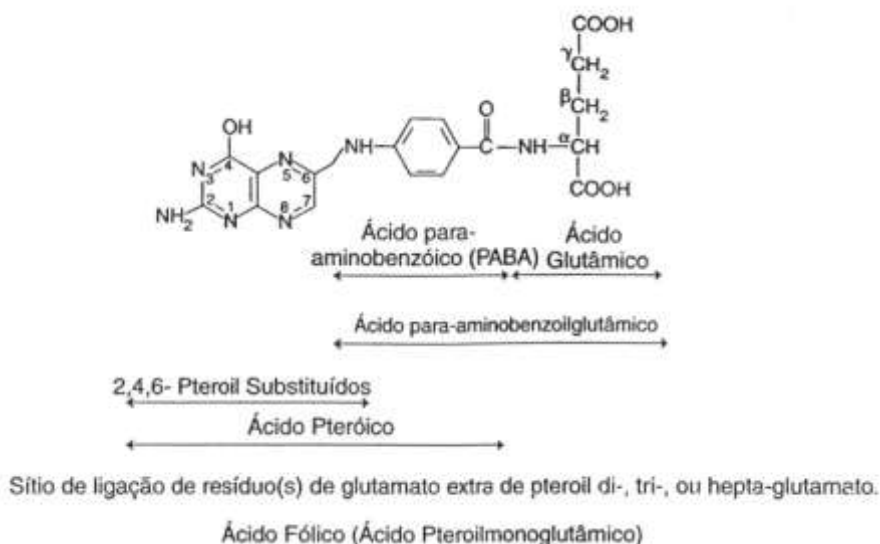
Folato é um grupo de substâncias que tem propriedades nutricionais e estruturas químicas semelhantes. Uma dessas substâncias foi primeiramente extraída por Mitchell *et al*, (1941) de um vegetal folhoso e escuro, como o espinafre, e recebeu o nome de ácido fólico que vem da palavra latina *folium*, que significa “folha” (WILLIAMS, 1997; SHILS *et al*, 2003).

Dentre as classes de nutrientes essenciais para a vida, verificam-se as vitaminas hidrossolúveis como uma delas, sendo que a maioria tende a não ser armazenada em quantidades significativas no organismo, tornando o seu consumo regular uma necessidade (MAHAN & ESCOTT-STUMP, 2002).

O ácido fólico é uma vitamina hidrossolúvel do complexo B, sendo conhecido como ácido pteroilglutâmico, vitamina B<sub>9</sub>, vitamina B<sub>12</sub> e vitamina M. A descoberta do ácido

fólico teve início em 1935, quando começaram a ser descritos uma série de distúrbios, decorrentes da deficiência nutricional de um composto pertencente à família do ácido pteroilglutâmico, cujo o protótipo do grupo era o ácido fólico (LIMA; CATHARINO & GODOY, 2003).

Os folatos constituem um grupo de compostos heterocíclicos nos quais o ácido fólico é uma substância conjugada. Sua estrutura química apresenta um ácido peptórico ligado a um ácido para-aminobenzóico e um ácido glutâmico, dando origem ao nome químico ácido pteroilglutâmico (Figura 1) (WILLIAMS, 1997). Algumas moléculas de ácido glutâmico são quebradas para formar uma molécula de ácido fólico não-conjugado. O ácido fólico na presença de NAD (coenzima que contém niacina) é reduzido a ácido tetrahydrofólico. O ácido tetrahydrofólico transfere grupos com um átomo de carbono entre substâncias diferentes, exercendo um papel preponderante na síntese de purinas e de pirimidinas (OLIVEIRA & MARCHINI, 1998).



**Figura 1.** Fórmula estrutural do ácido fólico (Fonte: SHILS, M. E. et al, 2003, p. 462).

Grupos de substâncias como os pteroilglutamatos, diidrofolatos, os tetrahydrofolatos e os metiltetrahydrofolatos possuem como estrutura básica o ácido pteroilglutâmico. Os metiltetrahydrofolato são a fonte natural de folatos na alimentação, sendo também a forma encontrada no sangue (LORENZI, 1991). O ácido tetrahydrofólico desempenha papel importante na síntese de purinas, da pirimidina e compostos utilizados na formação do ácido desoxirribonucléico (DNA) e ácido ribonucléico (RNA), as quais são essenciais para a divisão celular (LORENZI, 1991; VANNUCCHI & JORDÃO, 1998).

A maior parte do folato nos alimentos está presente em formas de poliglutamatos, a absorção da vitamina ingerida depende da capacidade de hidrolisar aquelas formas para produzir folil monoglutamatos (MAHAN & ESCOTT-STUMP, 2002).

### Fontes Alimentares e Biodisponibilidade

Conforme dados da Tabela 1 verifica-se que o folato está presente em maior proporção nos vegetais, principalmente os de coloração verde escuro como espinafre, brócolis, alface romana, alimentos como fígado, feijão rajado, feijão branco seco, aspargo,

farelo de trigo, abacate, frutas cítricas, granola, castanhas em geral, banana, beterraba, cereais integrais, germen de trigo, pães e cereais enriquecidos (ESCOTT-STUMP, 2007).

**Tabela 1 - Fontes Alimentares de Folato (RDA para Adultos: Mulheres, 180µg; Homens, 200µg)**

	Quantidade	Folato (µg)
<b>Pães, cereais, arroz, massas</b>		
Pão, trigo integral	1 fatia	14
Germe de trigo (tostado)	¼ xíc. (28,3g)	100
<b>Verduras</b>		
Aspargos (aferv)	½ xíc. (6 talos)	88
Abacate (natural)	1 méd.	113
Ervilhas (verdes) (cozidas)	1 xíc.	51
Espinafre (cozido)	1 xíc.	262
<b>Frutas</b>		
Banana (natural)	1 méd.	22
Figos (secos)	10 figos	14
Laranja (natural)	1 méd.	47
Morangos (natural)	1 xíc.	26
<b>Carne de gado, aves, peixe, vagens secas, ovos, frutos secos</b>		
Fígado de gado	99g	220
Feijões pretos (cozidos)	1 xíc.	256
Feijão fradinho (cozido)	1 xíc.	358
Fígado de galinha (cozido)	99g	770
Grão-de-bico (aferv)	1 xíc.	282
Ovo, inteiro	1 grande	32
Vagens (aferv)	1 xíc.	42
Feijão roxinho (cozido)	1 xíc.	229
Feijões-de-lima, baby (cozido)	1 xíc.	273
Feijão branco (cozido)	1 xíc.	255
Manteiga de amendoim	1 colh/sopa	13
Amendoins (secos, assados)	28,3g	41
Feijões com manchas (cozido)	1 xíc.	794
<b>Leite e derivados</b>		
Leite, integral	237mL	12
Iogurte, integral	237mL	17
<b>Gorduras, óleos, açúcar</b>		
Este grupo alimentar não constitui fonte importante de folato.		

Fonte: WILLIAMS, S. R. (1997, p.139).

Segundo Nasser *et al.* (2005) o folato é a forma da vitamina encontrada nos alimentos, enquanto o ácido fólico é a forma sintetizada do folato, encontrada em alimentos fortificados e em suplementos vitamínicos.

Os níveis sanguíneos de folato são aumentados com maior eficiência através da ingestão de ácido fólico do que com as fontes alimentares do folato, sendo verificado especialmente em mulheres com história de defeito no tubo neural (NEUHOUSER *et al.*, 1998).

A biodisponibilidade do folato no alimento é tipicamente cerca de metade daquela na vitamina purificada. Devido a esse fato é aconselhável que as mulheres que pretendem engravidar façam uso de uma alimentação com alto teor de folato e principalmente da suplementação com ácido fólico (MAHAN & ESCOTT-STUMP, 2002).

O ácido fólico possui grande instabilidade podendo ser facilmente oxidado nos alimentos e ter perdas consideráveis durante o processo de armazenamento e cozimento em altas temperaturas (TEIXEIRA NETO, 2003), sendo que segundo Vannuchi e Jordão (1998) as perdas podem ser de até 90% do folato por processamento térmico.

## Importância Clínica do Ácido Fólico



Segundo Monteiro, Vannucchi e Camelo Júnior (2007) as necessidades de folato estão aumentadas durante a gestação em função da multiplicação celular associada com o desenvolvimento uterino, desenvolvimento da placenta, aumento do número de eritrócitos maternos e crescimento fetal.

A deficiência de ácido fólico na dieta pode resultar em uma redução na capacidade de sintetizar DNA e manter a taxa normal de divisão celular. A redução dos níveis de folatos na gestação está sendo associado com o aumento progressivo nos defeitos do tubo neural em recém-nascidos. Portanto, ocorre uma maior necessidade do consumo de ácido fólico no período gestacional devido o aumento do número de células em divisão rápida (SCOTT *et al.*, 2000).

O desenvolvimento fetal ocorre entre a terceira e a quinta semana de gestação, nesse período ocorre à formação da estrutura primitiva que dará origem ao cérebro e à medula espinal. Os DFTN ocorrem nessa fase e correspondem cerca de 90% dos casos de anencefalia e espinha bífida (SANTOS & PEREIRA, 2007). Segundo estudos realizados a adição de ácido fólico nos três meses antes da concepção até a décima segunda semana da gestação pode prevenir de 50% a 75% os casos de DFTN (VILLAREAL *et al.*, 2001; EUCLYDES, 2000).

Wisniewska & Wysocki (2008) afirmam que as principais causas de deficiência de ácido fólico resultam de uma ingestão alimentar inadequada, má absorção desta vitamina ou necessidade de aumento de ácido fólico, principalmente na gestação e lactação. O ácido fólico é um nutriente essencial para o correto funcionamento de todas as células humanas.

### **Formação do Tubo Neural**

A neurulação é o processo envolvido na formação da placa neural e das pregas neurais e no fechamento dessas pregas formando o tubo neural. A formação da placa neural e do tubo neural começa durante o início da quarta semana (22 a 23 dias). A placa neural aparece como uma placa alongada de células epiteliais espessadas em posição cefálica ao nó primitivo e dorsalmente à notocorda, sendo induzida a formar-se pelo desenvolvimento da notocorda subjacente. Enquanto a notocorda se alonga, a placa neural se alarga e se estende cefalicamente até a membrana bucofaríngea. Por fim, a placa neural ultrapassa a notocorda e por volta da terceira semana esta sofre uma invaginação ao longo do seu eixo formando um sulco neural mediano, com pregas neurais em ambos os lados. As pregas neurais constituem os primeiros sinais do desenvolvimento do encéfalo. Ao final da terceira semana, as pregas neurais já começam a se aproximar e a se fundir, convertendo a placa neural em tubo neural (MOORE, 2008).

O tubo neural apresenta aberturas em suas extremidades cefálicas e caudal, denominadas neuroporos rostral e caudal, respectivamente. O tubo neural se separa do ectoderma e as bordas livres da superfície fundem-se fazendo com que esta camada torne-se contínua sobre o tubo neural e parte posterior do embrião. Por fim, o ectoderma se diferencia na epiderme da pele e a neurulação se faz completa quando os neuroporos rostral e caudal se fecham (MELLO, 2000).

Por volta do 25º dia ocorre o fechamento do neuroporo cranial, enquanto o neuroporo caudal se fecha no 27º dia. A neurulação está completa e o sistema nervoso central é representado por uma estrutura tubular fechada com uma estreita parte caudal, a medula espinal, e uma parte cefálica muito mais larga (SADLER *et al.*, 2005).

### **Defeitos do Fechamento do Tubo Neural (DFTN)**

A malformação é conseqüência de um defeito intrínseco tecidual que surge durante o desenvolvimento dos tecidos ou quando o órgão é afetado, resultando em alterações

persistentes (RAMOS *et al.*, 2008). O tubo neural é uma estrutura do embrião, que origina o cérebro e a medula espinal. O fechamento incompleto dessas estruturas resulta na malformação congênita chamada espinha bífida quando ocorre na coluna e anencefalia quando ocorre no crânio (BORRELLI *et al.*, 2005).

Anencefalia é uma anomalia congênita do sistema nervoso central, na qual teremos malformações graves do encéfalo, resultantes da falha de fechamento de neuróporo anterior, principalmente na quarta semana. O primórdio do cérebro anterior é anormal, e o desenvolvimento da abóboda é defeituoso, o crânio poderá estar ausente ou bastante hipoplásico (Figura 2c) (MERLOS, 1995).

Espinha bífida refere-se ao fechamento incompleto da medula espinal. Normalmente esta localizada na região lombar e representa a mais branda anomalia do sistema nervoso central (RUBIN *et al.*, 2006). Espinha bífida com meningocele refere-se a um defeito mais extenso que expõe o canal espinal e faz com que as raízes nervosas fiquem presas no tecido cicatricial subcutâneo (Figura 2a). A espinha bífida oculta manifesta-se externamente apenas por uma pequena depressão ou um pequeno tufo de cabelo (Figura 2b) (RUBIN *et al.*, 2006).

Bunduki *et al.* (1998) e BORRELLI *et al.* (2005) afirmam que no Brasil a taxa de incidência dos DFTN oscile em torno de 1,6/1000 nascidos vivos. O Brasil ocupa o quarto lugar quanto à prevalência de anencefalia e espinha bífida entre 41 países pesquisados segundo o Atlas Mundial de Defeitos Congênitos publicado pela OMS em 2003 (PACHECO *et al.*, 2009).

### **Quantidades Essenciais de Ácido Fólico**

A baixa ingestão de ácido fólico tem sido apontada como possível causa de doenças graves que atingem o homem, como as doenças cardíacas, o câncer e as malformações congênitas. Devido a isso se têm implantado programas de enriquecimento de alimentos e políticas elucidadas sobre a importância dessa vitamina (LIMA *et al.*, 2004).

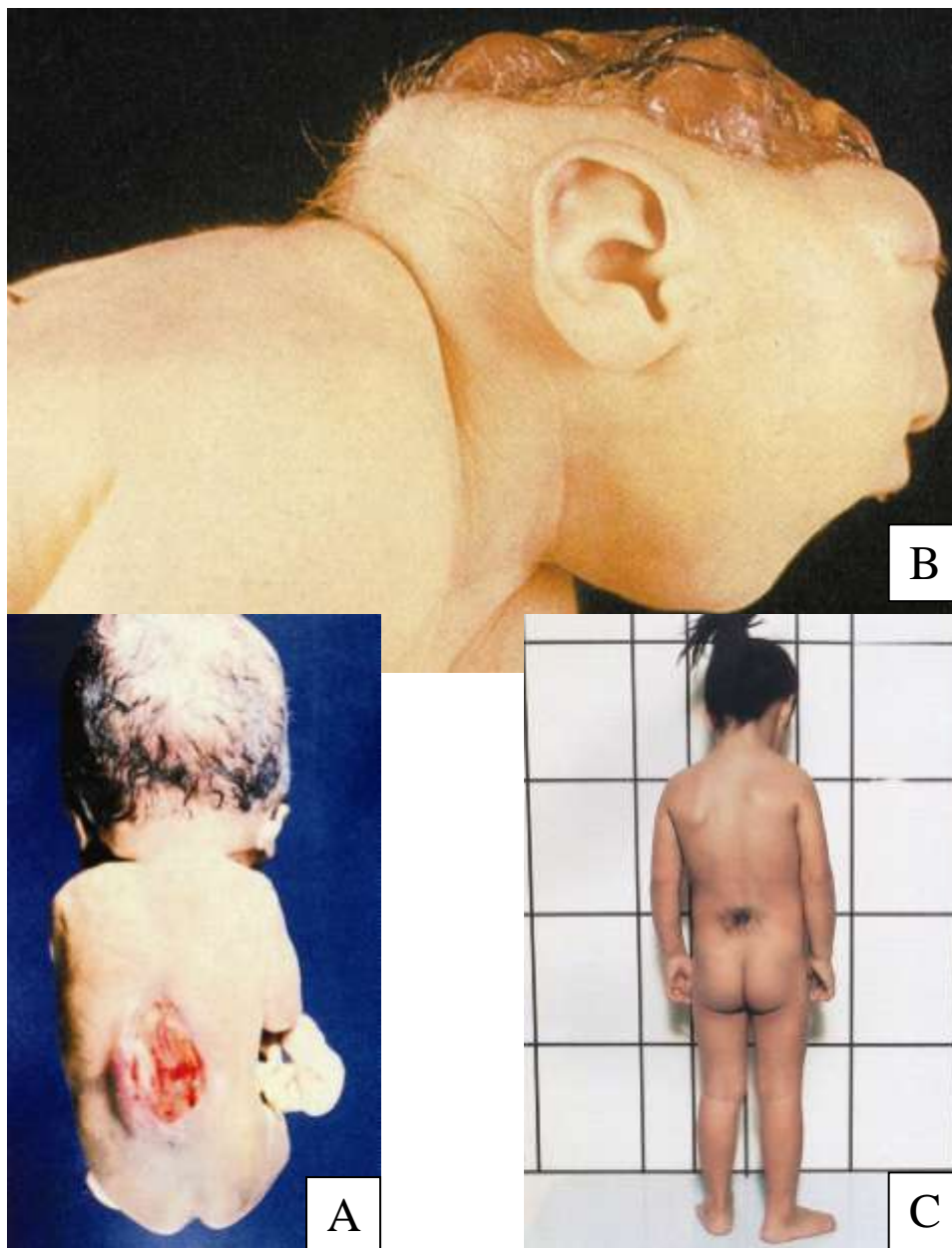
A malformação congênita ocorre no primeiro mês de gestação, período em que as mulheres não sabem da gravidez e, portanto, não existe outra forma de prevenção a não ser através de uma dieta mais rica em alimentos fontes de folatos (LIMA; CATHARINO & GODOY, 2003). A alta incidência de DFTN e dificuldade de sua prevenção estão diretamente ligadas à falta de planejamento da gravidez e conseqüentemente a não administração da vitamina como método preventivo (VALERIM *et al.*, 2007; LOPES *et al.*, 2004).

Autoridades britânicas recomendam que a suplementação da vitamina - ácido fólico- deveria ser usada por todas as mulheres jovens para assegurar reservas adequadas de ácido fólico no evento da concepção, planejada ou não (COULTATE & FRAZZON, 2004).

Segundo a RDC nº 344 de 13 de dezembro de 2002 tornou-se obrigatório a adição de ferro e de ácido fólico as farinhas de trigo, farinhas de milho, onde 100 g do produto deve fornecer no mínimo 4,2 mg de ferro e 150 mcg de ácido fólico. A Resolução considerou as recomendações da OMS e Organização Panamericana da Saúde (OPAS), de fortificação de produtos alimentícios com ácido fólico para a redução dos riscos de patologias do tubo neural (GUTKOSKI, 2007).

Estudos realizados (BROWN *et al.*, 1997) indicam que as quantidades mínimas de ácido fólico para uma proteção efetiva são de 400 mg ao dia. Uma suplementação dentro dessa faixa ou acima dela com ácido fólico, antes ou logo no início da gestação reduz o risco de DFTN, em média, em 72%.

Essas quantidades da vitamina são adquiridas por alimentos enriquecidos ou suplementos além do que se ingere pela alimentação, que foi estimado em torno de 250 µg, se a dieta contiver alimentos-fontes (VITOLLO, 2009).



**Figura 2.** **A**, Espinha bífida com meningomielocele. A deformidade é evidente ao nascimento como um defeito cutâneo elíptico sobre a coluna vertebral lombar. **B**, Anencefalia. A ausência da calvária expôs uma massa discóide de tecido intensamente vascularizado (cerebrovasculosa), no qual há estruturas neuroectodérmicas rudimentares. A lesão é limitada anteriormente por olhos formados normalmente e, posteriormente, pelo tronco cerebral (Fonte: RUBIN, E. et al, 2006, p. 1448-1449). **C**, Uma menina apresentando uma área com tufo de pêlos na região lombossacral, indicando o local de uma espinha bífida oculta (Fonte: MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N., 2008, p. 270).

## REFLEXÕES

O ácido fólico é uma vitamina essencial para o organismo, pois atua como uma coenzima no metabolismo de aminoácidos, síntese de purinas e pirimidinas e na síntese de ácido nucléico DNA e RNA.

O ácido fólico participa da multiplicação celular sendo fundamental a sua ingestão no período periconcepcional e no início da gestação para a prevenção dos DFTN.

O desenvolvimento do tubo neural acontece entre a terceira e quarta semana do desenvolvimento embrionário, onde ocorre uma rápida multiplicação celular, dando origem ao cérebro e à medula espinal. Portanto, seu consumo é de suma importância para reduzir as malformações congênitas como a anencefalia e espinha bífida.

A estratégia em se administrar ácido fólico no período periconcepcional para a prevenção dessa malformação congênita é devido ao fato que 50% das gestações não são planejadas e na baixa aderência no consumo do ácido fólico.

Tal fato aponta a necessidade de atividades voltadas para a conscientização da população sobre a necessidade de ingerir ácido fólico. Preconiza-se uma divulgação sobre o enriquecimento alimentar, a orientação dietética e suplementos com ácido fólico, além da facilidade de acesso a esses produtos.

## BIBLIOGRAFIA

1. BORRELLI, M. et al. Prevenção de defeitos de fechamento do tubo neural pela administração de ácido fólico – desafio da saúde pública. **Arq. Med. ABC**, Santo André, v. 30, n. 1, p. 44-46, jan./jul., 2005. ISSN 0100-3992.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 344, de 13 de dezembro de 2002. Aprova o regulamento técnico para fortificação das farinhas de trigo e das farinhas de milho com ferro e ácido fólico. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2002/344\\_02rdc.htm](http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2002/344_02rdc.htm). Acesso em: 03 jan. 2009.
3. BROWN, J. E. et al. Preditores do Nível de Folato nas Hemácias de Mulheres que Tentam Engravidar. **JAMABrasil**, v. 1, n. 1, nov., p. 79-88, 1997.
4. BUNDUKI, V. et al. Dosagem de Folatos Maternos e Fetais, Séricos e Eritrocitários em Malformações por Defeito de Fechamento do Tubo Neural no Feto. **RBGO**, v. 20, n. 6, p. 335-341, 1998.
5. COULTATE, T. P.; FRAZZON, J. **Alimentos: a química de seus componentes**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, p. 227-229, 2004.
6. ESCOTT-STUMP, S. **Nutrição relacionada ao diagnóstico e tratamento**. 5. ed. São Paulo: Manole, 2007, p. 730-731.
7. EUCLYDES, M. P. **Nutrição do lactente: base científica para uma alimentação adequada**. 2. ed.rev. atual. Viçosa, p. 211-215, 2000.
8. GUTKOSKI, L. C. et al. Armazenamento da Farinha de Trigo Enriquecida com Ferro e Ácido Fólico e seu Efeito na Produção de Pão de Forma. **Alim. Nutr.**, Araraquara, v. 18, n. 1, p. 93-100, jan./mar., 2007. ISSN 0103-4235.
9. LIMA, J. A.; CATHARINO, R. R.; GODOY, H. T. Folatos em Vegetais: Importância, Efeito do Processamento e Biodisponibilidade. **Alim. Nutr.**, Araraquara, v. 14, n. 1, p. 123-129, 2003. ISSN 0103-4235.
10. LIMA, J. A.; CATHARINO, R. R.; GODOY, H. T. Ácido Fólico em Leite e Bebida Láctea Enriquecidos – Estudo da Vida-de-Prateleira. **Ciênc. Tecnol. Aliment.**, Campinas, v. 24, n. 1, p. 82-87, jan./mar., 2004.
11. LOPES, M. A. B.; BUNDUKI, V.; ZUGALB, M. Como administrar o ácido fólico no período periconcepcional. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 50, n. 4, p. 349-362, oct./dec., 2004. ISSN 0104-4230.
12. LORENZI, T. F. Eritrócitos. In: AIRES, M.M. **Fisiologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 63-74, 1991.
13. MAHAN, L.K.; ESCOTT-STUMP, S. **Krause: alimentos, nutrição e dietoterapia**. 10. ed. São Paulo: Roca, 2002, p. 89-90.
14. MELLO, R. de A. **Embriologia humana**. São Paulo: Atheneu, p. 279-288, 2000.
15. MERLOS, M. A. Anencefalia. **ARS CVRANDI**. A revista da clínica médica. v. 28, n. 6, p. 82-108, jul., 1995. ISSN 0571-1320.
16. MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N. **Embriologia básica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 41-42; 260-262, 2008.
17. NASSER, C.; NOBRE, C.; MESQUITA, S., et al. Semana da conscientização sobre a importância do ácido fólico. **J. Epilepsy Clín. Neurophysiol**, Porto Alegre, v. 11, n. 4, p. 201-203, 2005. ISSN 1676-2649.
18. NEUHAUSER, M.L. et al. Absorption of dietary and supplemental folate in women with prior pregnancies with neural tube defects and controls. **J. Am. Coll. Nutr.**, v. 17, n. 6, p. 625-630, 1998.
19. PACHECO, S. S. et al. Efeito da fortificação alimentar com ácido fólico na prevalência de defeitos do tubo neural. **Rev. Saúde Pública**, v. 43, n. 4, p. 565-571, ago., 2009.

20. RAMOS, A. P.; OLIVEIRA, M. N. D. de; CARDOSO, J. P. Prevalência de Malformações Congênitas em Recém-Nascidos em Hospital da Rede Pública. **Rev. Saúde. Com.**, v. 4, n. 1, p. 27-42, 2008.
21. RUBIN, E. et al. **Patologia:** bases clinicopatológicas da medicina. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 229-231; 1447-1449, 2006.
22. SADLER, T. W.; ALMEIDA, J. M. de; MUNDIM, F. D. **Langman:** embriologia médica. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 59-77, 2005.
23. SANTOS, L. M. P.; PEREIRA, M. Z. Efeito da fortificação com ácido fólico na redução dos defeitos do tubo neural. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 1, p. 17-24, jan., 2007.
24. SCOTT, J.; RÉBEILLE, F.; FLETCHER, J. Review: Folic acid and folates: the feasibility for nutritional enhancement in plant foods. **J. Sci. Food Agric.**, v.80, n. 7, p. 795-824, 2000.
25. SHILS, M. E. et al. Tratado de Nutrição Moderna na Saúde e na Doença. V. 1, 9. ed. Barueri: Manole, 2003.
26. TEIXEIRA NETO, F. **Nutrição Clínica.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003, p. 74-75.
27. VALERIM, P. R. S. et al. Utilização do ácido fólico na prevenção de defeitos no fechamento do tubo neural. **Arq. Med. ABC**, Santo André, v. 32, supl. 1, p. S15, ago., 2007. ISSN 0100-3992.
28. VANNUCHI, H.; JORDÃO, JR. A. A. Vitaminas Hidrossolúveis. In: OLIVEIRA, J. E. D. de.; MARCHINI, J. S. **Ciências Nutricionais.** São Paulo: Sarvier, p. 191-207, 1998.
29. VIEIRA, M. N. C. M.; AMBRÓSIO, V. L. S.; JAPUR, C. C. Necessidades Nutricionais e Práticas Alimentares da Gestante. In: MONTEIRO, J. P.; JÚNIOR, J. S. C.; VANNUCHI, H. **Caminhos da Nutrição e Terapia Nutricional:** da concepção à adolescência. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 22-65, 2007.
30. VITOLLO, M. R. **Nutrição:** da gestação ao envelhecimento. Rio de Janeiro: Rubio, 2009, p. 23.
31. WILLIAMS, S.R. **Fundamentos de Nutrição e Dietoterapia.** 6. ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 1997, p. 138-139.
32. WISNIEWSKA, K.; WYSOCKI, J. The importance of folic acid in the primary prevention of congenital malformations. **Archives of Perinatal Medicine**, v. 14, n. 2, p. 32-40, 2008.

## FRACIONAMENTO DO SANGUE EM HEMOCOMPONENTES

### FRACTIONATION OF BLOOD ON BLOOD COMPONENTS

DIEGO FERNANDO LANZIANI PINNA. Acadêmico do Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade INGÁ.

GERSON ZANUSSO JÚNIOR. Farmacêutico-Bioquímico. Mestre em Ciências Farmacêuticas e Especialista em Farmacologia. Docente dos Cursos de Farmácia e Biomedicina da Faculdade INGÁ.

**Endereço para correspondência:** Gerson Zanusso Junior. Rua Manoel Ribas, 245-Centro, CEP: 87.600-000, Nova Esperança, Paraná. [gersonjr17@hotmail.com](mailto:gersonjr17@hotmail.com)

### RESUMO

A hemoterapia é a ciência que estuda o tratamento de doenças no sangue. No Brasil, este processo está regulamentado pela Lei número 10.205, de 21 de março de 2001, e por regulamentos técnicos editados pelo Ministério da Saúde. Cada unidade de sangue doada é fracionada, por centrifugação, em componentes (concentrado de hemácias, concentrado de plaquetas, plasma fresco congelado, crioprecipitado e concentrado de granulócitos). Na indústria, são produzidos a partir do plasma os chamados hemoderivados (Albumina Humana, Imunoglobulina endovenosa sérica e fatores II, VII, VIII, IX e X liofilizados). O fracionamento do sangue e seu uso racional geram vantagens com relação ao aproveitamento e eficácia, preservando e prolongando os estoques e ofertando ao paciente apenas hemocomponentes que necessita, minimizando os riscos inerentes à terapêutica transfusional. A triagem de doadores de sangue, tanto clínico como laboratorial, já se caracterizou como um procedimento de importância inquestionável para garantir a segurança transfusional, minimizando seus riscos. O objetivo do presente trabalho foi descrever toda a rotina dos Bancos de Sangue para a obtenção dos principais hemocomponentes, detalhando as técnicas de coleta, produção e estocagem de hemocomponentes.

**PALAVRAS-CHAVE:** Hemoterapia; hemocomponentes; sangue total; transfusão sanguínea.

### ABSTRACT

The hemothrapy is the science of treating diseases of the blood. In Brazil, this process is regulated by Law number. 10.205 of March 21, 2001, and by technical regulations published by the Health Ministry. Each blood unit of donated blood is fractionated, by centrifugation, into components (concentrate red blood cells, concentrate platelet, fresh frozen plasma, cryoprecipitate and concentrate granulocytes). In industry, the so-called hemoderivatives (Human Albumin, Intravenous immunoglobulin and serum factors II, VII and VIII, IX and X lyophilized) are produced from plasma. The fraction of blood and its rational use generate advantages over the utilization and efficiency, preserving and lengthening building inventories and offering the patient only the necessary blood components, minimizing the risks of transfusion therapy. The screening of blood donors, both clinical and laboratory, was

characterized as a procedure of unquestionable importance to ensure transfusion safety, minimizing their risks. The aim of this paper was to describe the whole routine of blood banks to obtain the main blood components, detailing the techniques of collection, production and storage.

**KEYWORDS:** Hemotherapy, blood components, whole blood, blood transfusion.

## INTRODUÇÃO

A ciência que estuda o tratamento de doenças no sangue denomina-se hemoterapia. Geralmente, em quase todas as circunstâncias, baseia-se na reposição de um componente que está presente em quantidade inadequada no sangue de um paciente (PETZITAL, 1996).

No Brasil, a hemoterapia realizada através da utilização de componentes do sangue total vem sendo progressivamente difundida nos últimos anos. Cada unidade de sangue doada é fracionada, por centrifugação, em componentes (concentrados de glóbulos vermelhos, plaquetas, de granulócitos, plasma fresco, crioprecipitado) que podem não apenas beneficiar diversos pacientes, como também permite que um volume maior de um determinado componente seja transfundido para um paciente (FABRON, 2001).

A transfusão de sangue e hemocomponentes é uma tecnologia relevante na terapêutica moderna. Usada de forma adequada em condições de morbidade ou mortalidade significativa, não sendo prevenida ou controlada efetivamente de outra maneira, pode salvar vidas e melhorar a saúde dos pacientes. Porém, assim como outras intervenções terapêuticas, pode levar a complicações agudas ou tardias, como o risco de transmissão de agentes infecciosos entre outras complicações clínicas (BRASIL, 2008).

Critérios mais abrangentes relativos à entrevista prévia à doação para a seleção de doadores, o fracionamento do sangue coletado em sistema de bolsas fechado, testes laboratoriais mais modernos e o uso mais racionalizado e específico de um componente do sangue, têm proporcionado a melhoria da segurança e da qualidade da transfusão (FABRON, 2001).

Os benefícios dos efeitos do sangue têm sido reconhecidos através dos séculos. A triagem de doadores de sangue, tanto clínico como laboratorial, já se caracterizou como um procedimento de importância inquestionável para garantir a segurança transfusional, minimizando seus riscos (OLIVEIRA, 2001).

A utilização do sangue e hemocomponentes é uma prática cara para o Sistema Único de Saúde (SUS), já que os serviços realizados necessitam e utilizam tecnologia de ponta e recursos humanos altamente especializados, e tem seu fornecimento diretamente relacionado à doação voluntária. Este motivo sustenta a necessidade de tornar indispensável à racionalização da utilização dos hemocomponentes, considerando sempre a segurança do doador, do receptor e a disponibilidade de acesso (BRASIL, 2008).

A produção de hemocomponentes e hemoderivados começa a partir da doação de sangue por um doador. No Brasil, este processo está regulamentado pela Lei nº 10.205, de 21 de março de 2001, e por regulamentos técnicos editados pelo Ministério da Saúde. Toda doação de sangue deve ser altruísta, voluntária e não-gratificada direta ou indiretamente, devendo ser mantido o anonimato do doador (BRASIL, 2008).

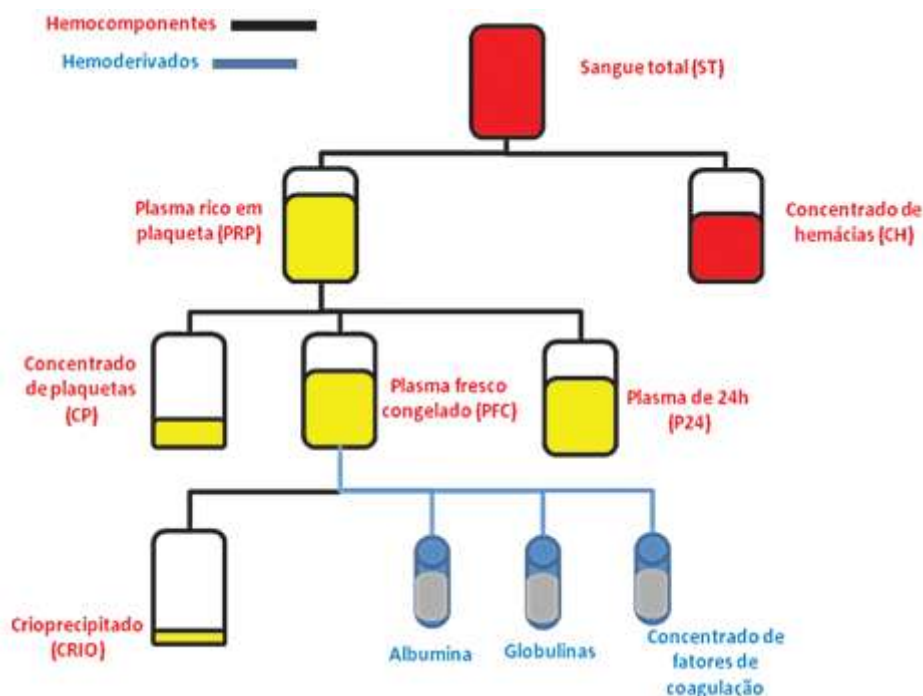
A preservação das características terapêuticas dos diferentes hemocomponentes é possível devido às técnicas de processamento atuais e condições de armazenamento, o que possibilita ao receptor, receber em menor volume, somente hemocomponentes dos quais necessita, diminuindo os riscos referentes à terapêutica transfusional. Deste modo, a partir de uma única doação, vários pacientes poderão ser beneficiados de forma mais segura (BRASIL, 2008).

A medicina transfusional é um processo que mesmo em contextos de indicação precisa e administração correta, seguindo todas as normas técnicas estabelecidas, envolve risco sanitário com a ocorrência potencial de incidentes transfusionais, sejam eles imediatos ou tardios (BRASIL, 2007).

O presente trabalho descreverá toda a rotina dos Bancos de Sangue para a obtenção de hemocomponentes. Apresentará as técnicas utilizadas para a coleta e processamento do sangue dos doadores, além das formas de armazenamento e seus prazos de estocagem. Divulgar esse tipo de serviço de assistência a saúde, como alternativa terapêutica, facilita o conhecimento da população em geral e incentiva um gesto simples de solidariedade do ser humano, a doação de sangue.

## A Produção de Hemocomponentes

Hemocomponentes e hemoderivados são produtos distintos. Os produtos obtidos através da centrifugação de uma unidade de sangue total são denominados hemocomponentes. A separação do sangue total é possível em função das diferentes densidades e tamanhos das células sanguíneas. Os hemocomponentes obtidos através do sangue total são: concentrado de hemácias, concentrado de plaquetas, plasma fresco congelado, crioprecipitado e concentrado de granulócitos (LÉLIS; PINHEIRO, 2007). Já os produtos obtidos em escala industrial, a partir do fracionamento do plasma por processos físico-químicos são denominados hemoderivados. São produzidos: Albumina Humana, Imunoglobulina endovenosa sérica e fatores II, VII, VIII, IX e X liofilizados. A figura 1 apresenta os produtos originados a partir do sangue total (BRASIL, 2008).



**Figura 1:** Hemocomponentes e hemoderivados produzidos a partir de uma unidade de sangue total. Fonte: Adaptado de BRASIL (1998).

A obtenção dos hemocomponentes pode ocorrer por duas formas. A mais realizada é a coleta do sangue total. A outra forma, mais específica e mais complexa, é a coleta por meio de aférese (BRASIL, 2008).



As vantagens do fracionamento do sangue total incluem o uso otimizado em relação ao aproveitamento e eficácia, aumento do prazo de validade de todos os componentes sanguíneos e diminuição considerável do risco de reação transfusional. Contudo, essas vantagens somente serão conquistadas quando existir a real necessidade da transfusão e prescrição adequada com a indicação clínica (RAZOUK; REICHE, 2004).

A disponibilidade de componentes sanguíneos e de hemoderivados permite que os pacientes recebam hemoterapia específica mais efetiva e usualmente mais segura do que o uso de sangue total (TRIULZI, 2003).

O fracionamento do sangue inicia-se ao término da etapa da coleta do sangue do doador. Os produtos da coleta de sangue do doador devem ser imediatamente enviados ao setor responsável pelo processamento do sangue para os procedimentos adequados (CIOFFI; NEVES, 2007).

## Coleta

O processo de coleta do sangue pode ocorrer de duas formas, sendo a mais comum a coleta do sangue total. A outra forma, mais específica e de maior complexidade, realiza-se por meio de aférese (BRASIL, 2007).

Na coleta de sangue total, a venopunção do doador deve seguir normas técnicas, sendo permitida apenas uma única punção por bolsa coletada. Durante todo o procedimento de coleta é necessária a movimentação delicada da bolsa para homogeneização do sangue com solução conservante/anticoagulante para evitar formação de coágulos. O tempo de coleta não deve ultrapassar o período de 15 minutos (CIOFFI & NEVES, 2007). A coleta de sangue deverá ser realizada em condições assépticas, com um sistema de coleta fechado e estéril, em bolsas plásticas especialmente destinadas a este fim sob a supervisão de um médico ou enfermeiro (BRASIL, 2004-a).

Soluções anticoagulantes - preservadoras e soluções aditivas são utilizadas para a conservação dos produtos sanguíneos, pois impedem a coagulação e mantêm a viabilidade das células do sangue durante o armazenamento. A depender da composição das soluções anticoagulantes - preservadoras, a data de validade para a preservação do sangue total e concentrado de hemácias pode variar. O sangue total coletado em solução CPDA-1 (ácido cítrico, citrato de sódio, fosfato de sódio, dextrose e adenina) tem validade de 35 dias a partir da coleta e de 21 dias quando coletado em ACD (Ácido cítrico, citrato de sódio, dextrose), CPD (ácido cítrico, citrato de sódio, fosfato de sódio, dextrose) e CP2D (citrato, fosfato e dextrose-dextrose) (BRASIL, 2008)

As soluções aditivas são utilizadas para aumentar a sobrevida e a possibilidade de armazenamento das hemácias por até 42 dias em  $4 \pm 2^\circ\text{C}$ . Um exemplo de solução aditiva é o SAG-M composto por soro fisiológico, adenina, glicose e manitol (BRASIL, 2008). O armazenamento ocasiona a perda da funcionalidade das células e a viabilidade tende a diminuir proporcionalmente ao tempo de estocagem (CIOFFI & NEVES, 2007).

Os anticoagulantes devem ser empregados nas quantidades prescritas e recomendadas pelos fabricantes das bolsas, em função do volume de sangue a ser coletado. O volume habitual de anticoagulante em uma bolsa de coleta é de 60-65 mL (BRASIL, 2004-a).

A coleta do sangue deve ser realizada em bolsas de policloreto de vinila (PVC). Elas devem ser translúcidas, para permitir uma melhor visualização do volume no seu interior e facilitar também a identificação das linhas de separação; devem ser flexíveis e permeáveis aos gases (o fluxo de  $\text{O}_2$  para dentro da bolsa permite a sobrevida das plaquetas, e a saída de  $\text{CO}_2$  mantém o pH dentro de valores aceitáveis) (CIOFFI; NEVES, 2007).

Logo após a coleta, o sangue deve ser armazenado a  $4 \pm 2^\circ\text{C}$ , exceto se for utilizado como fonte de plaquetas. Neste caso, deve ser armazenado a  $22 \pm 2^\circ\text{C}$ , por um período máximo de 8 horas, até que as plaquetas sejam separadas (BRASIL, 2004-a).

## **Sangue Total**

O sangue total se caracteriza como o sangue coletado de um doador misturado com a solução preservativa e anticoagulante, na proporção de aproximadamente 450 mL de sangue para 63 mL de solução preservativa (KENNEDY, 1994). É o produto hemoterápico que não foi fracionado em componentes. Deve ser mantido entre 2 e 6 °C e sua validade é de 35 dias. Após 24 horas de estocagem contém pequena quantidade viável de plaquetas e leucócito. O sangue total “fresco”, coletado em até 8 horas, em geral não é disponível, devido ao tempo necessário para a realização dos testes sorológicos e imuno-hematológicos (FABRON, 2001).

A Hemoterapia moderna se desenvolveu baseada no preceito racional de transfundir-se somente o componente que o paciente necessita, baseado em avaliação clínica e/ou laboratorial, não havendo indicações de sangue total (BRASIL, 2008).

## **Concentrado de Hemácias**

O concentrado de hemácias (CH) é obtido por meio da centrifugação de uma bolsa de sangue total e da remoção da maior parte do plasma. Seu volume varia entre 220 mL e 280 mL (BRASIL, 2008). Os eritrócitos podem ser separados do plasma em qualquer momento antes da data de expiração do sangue (BRASIL, 2004-a).

Assim como o sangue total, deve ser mantido entre 2 e 6 °C, e sua validade varia de 35 a 42 dias dependendo se conservado em CPDA (citato-fosfato-dextrose-adenina) ou em solução aditiva que, geralmente, contém manitol (FABRON, 2001). O concentrado de hemácias possui hematócrito entre 65-75%, e, no mínimo, 45g de hemoglobina no final do processamento (BORDIN, 2007). Concentrado de hemácias estocado não contém plaquetas ou granulócitos funcionais (AABB, 1986). Os concentrados de hemácias podem ser desleucocitados através de filtros de leucócitos, ou desplasmatizados pela técnica da lavagem com solução salina fisiológica, preferencialmente em sistema fechado (FABRON, 2001).

O concentrado de hemácias pode ser subdividido em: concentrado de hemácias lavadas (remoção do plasma e parte da camada leucocitária), concentrado de hemácias desleucocitadas (retirada de leucócitos por filtração), concentrado de hemácias irradiadas (irradiação de 2500 rads para inativação de linfócitos T) e concentrado de hemácias congeladas ou criopreservadas, em que é adicionada uma substância crioprotetora que permite armazenamento por até 10 anos de concentrado de hemácias de fenótipos raros (CIOFFI & NEVES, 2007).

A transfusão de hemácias deve ser realizada principalmente para tratar ou prevenir uma iminente e inadequada liberação de oxigênio aos tecidos, com conseqüente hipóxia tecidual (LANGHI, 2001).

## **Concentrado de Plaquetas**

O concentrado de plaquetas consiste de uma suspensão de plaquetas em plasma, preparado mediante dupla centrifugação de uma unidade de sangue total (BRASIL, 2004-a), pelos métodos do buffy coat ou do plasma rico em plaquetas (PRP), ou ainda, de doador único por processadores automáticos de células sangüíneas pela técnica de aférese (TOSTES, 2008). Este hemocomponente contém a maioria das plaquetas da unidade original (CIOFFI & NEVES, 2007).

Tipos básicos de produtos plaquetários disponíveis para transfusão:

### **Concentrados de plaquetas obtidas de unidades de sangue total:**

Dividem-se em randômizadas ou randômicas e de Buffy Coat.

- 1- Randômizadas: São concentrados de plaquetas preparados a partir de uma unidade de sangue total, da qual as plaquetas foram separadas por dupla centrifugação e transferidas, em sistema fechado, para uma bolsa satélite. Cada unidade contém cerca de  $5,5 \times 10^{10}$  plaquetas ressuspensas em 50 a 70 mL de plasma (FABRON, 2001).
- 2- Buffy Coat: As plaquetas são extraídas da camada leuco-plaquetária de sangue total, geralmente com a utilização de extratores automatizados de plasma com o uso de bolsas top and bottom. Este produto é geralmente armazenado em pools de 4 a 5 unidades. Cada pool de quatro unidades deve conter pelo menos  $5,5 \times 10^{10}$  plaquetas, com volume variando de 200 a 250 mL (FABRON, 2001).

### **Concentrado de plaquetas obtidas por aférese:**

- 1- Também chamado de concentrado de plaquetas obtidas de doador único. Deve ser mantida a temperatura de  $22 \pm 2^\circ\text{C}$ , sob agitação constante. O conteúdo de plaquetas deve ser igual ou maior que  $3 \times 10^{11}$ , em pelo menos 75% das unidades coletadas, sua validade é de 5 dias e o volume deve ser de 200 a 350 mL (BRASIL, 2004-b).

Após a sua produção, o concentrado de plaquetas deve ficar aproximadamente 1 hora em repouso. Em seguida deverá ser armazenado em movimentos constantes nos agitadores de plaquetas, em ambientes com temperatura em torno de  $22 \pm 2^\circ\text{C}$ , para manter suas atividades hemostáticas (CIOFFI; NEVES, 2007). Sua validade pode ser de 3 a 5 dias, dependendo do tipo de bolsa plástica utilizada e de acordo com as especificações do fabricante. Concentrados de plaquetas estocados em Banco de Sangue por até cinco dias, em temperatura de 20 a  $24^\circ\text{C}$ , sob agitação suave e constante, têm sobrevida e recuperação pós-transfusional muito próximas do normal (TRIULZI, 2003). As plaquetas obtidas mediante procedimentos de aférese em circuito fechado, têm validade de até 5 dias e exigem as mesmas condições de conservação que as plaquetas de sangue total (BRASIL, 2004-a).

Para fins transfusionais, os serviços podem optar em produzir “pools” de plaquetas, com bolsas de vários doadores isogrupo, armazenadas em uma única bolsa para transfusão, imediatamente antes do procedimento transfusional (CIOFFI; NEVES, 2007). Nesse caso, deverão ser transfundidos em até 4 horas (TRIULZI, 2003).

O concentrado de plaquetas é indicado especialmente para pacientes trombocitopênicos por déficit na produção medular, ou submetidos a grandes cirurgias (TOSTES, 2008). Está indicado ainda em pacientes com distúrbio da função plaquetária, que apresentam sangramento ativo (uso terapêutico), ou naqueles que estão sob sério risco de apresentar sangramento (uso profilático) (LANGHI, 2001).

### **Concentração de Granulócitos**

Os componentes de granulócitos são geralmente preparados pelo método de aférese de leucócitos, de um único doador. Cada unidade contém mais que  $1,0 \times 10^{10}$  granulócitos e é diluída em 200-300 mL de plasma (FABRON, 2001).

A temperatura de armazenamento para os granulócitos será de  $22 \pm 2^\circ\text{C}$ . Este componente deve ser administrado o mais rapidamente possível, depois que a sua coleta for concluída, respeitado o período máximo de 24 horas de validade (BRASIL, 2004-a).

Além dos granulócitos, usualmente estes concentrados contêm outros leucócitos e plaquetas e cerca de 20-50 mL de hemácias (BRASIL, 2008).

Os concentrados de granulócitos possuem uma aplicação muito limitada. Pacientes com neutropenia severa (menos que 500 leucócitos/mL), febre que não responde a

terapia antibiótica, hipoplasia mielóide da medula óssea e que apresentam uma possibilidade razoável de sobrevivência, são candidatos à transfusão de granulócitos (WRIGHT, 1992).

### **Plasma Fresco Congelado**

O plasma é a parte líquida do sangue, constituído basicamente de água, aproximadamente 7% de proteínas (albumina, globulinas, fatores de coagulação e outras), 2% de carboidratos e lípidos (BRASIL, 2004-c).

Entende-se por plasma fresco congelado (PFC), o plasma obtido por intermédio de coleta de sangue em doador voluntário, selecionado por triagem clínico e laboratorial, de acordo com as normas técnicas da medicina transfusional, cujo sangue total foi fracionado por centrifugação e congelado até 8 horas após a coleta e armazenado à -30° C ou menos (FABRON, 2001).

O plasma fresco congelado pode ser totalmente congelado em até oito horas após a coleta. Deve ficar armazenado a uma temperatura de, no mínimo -20°C, tendo a validade de 12 meses. Porém, a temperatura mais recomendada é a de -30°C e, assim, a validade do plasma fresco congelado passa a ser de 24 meses (BRASIL, 2004-a). Sob as condições de temperaturas citadas, é mínima a perda dos fatores V e VIII, os fatores lábeis da coagulação. O plasma não deverá conter anticorpos irregulares (CIOFFI; NEVES, 2007).

Uma unidade de plasma contém um volume de 200-250 mL (TRIULZI, 2003).

Para seu uso deve ser descongelado em banho-maria a 37°C ou em descongelador próprio para plasma. Caso seja usado um banho-maria, envolver a bolsa de plasma num plástico protetor, para evitar o contato direto com a água do banho. Uma vez descongelado deve ser usado em no máximo 6 horas. Não deve ser recongelado (FABRON, 2001).

Além do plasma fresco congelado, existe o chamado plasma comum, denominado também plasma normal, plasma simples ou plasma de banco. Diferencia-se do plasma fresco congelado, pois seu fracionamento se dá mais de oito horas depois da coleta do sangue total que lhe deu origem. Pode resultar também da transformação de um plasma fresco congelado cujo período de validade expirou (BRASIL, 2008).

O plasma comum pode ser conservado à temperatura de -20 °C ou inferior, durante 5 anos, a partir da data da flebotomia e por até 4 anos, se resultar de plasma fresco congelado cuja validade tenha expirado. Não há indicação para o uso terapêutico deste hemocomponente. O plasma comum não pode ser usado para transfusão (BRASIL, 2004-a).

O plasma fresco congelado é principalmente indicado em sangramento devido a deficiências congênitas ou adquiridas isoladas ou combinadas de fatores de coagulação; coagulação intravascular disseminada (CIVD) grave com sangramento ativo; hemorragia em hepatopatia com déficit de múltiplos fatores de coagulação; trombose por déficit de Antitrombina III e transfusão maciça com manifestação hemorrágica e alteração do tempo de ativação da protrombina (TAP) e tempo de tromboplastina parcial ativada (KTTP) (SOUZA, 2009).

### **Crioprecipitado de Fator Antihemofílico (CRIO)**

O crioprecipitado é uma fonte concentrada de algumas proteínas plasmáticas. É preparado descongelando-se uma unidade de plasma fresco congelado à temperatura de 1-6°C. Depois de descongelado, o plasma sobrenadante é removido deixando-se na bolsa a proteína precipitada e 10-15 mL desse plasma. Este material é então recongelado a -18°C ou menos, no período de 1 hora e validade de 1 ano (TRIULZI, 2003).

Se permanecer conservado à temperatura de -30°C sua validade passa a ser de 2 anos. O produto final deverá conter 80 unidades internacionais de Fator VIII e 150 mg/dL de fibrinogênio em todas as unidades analisadas (BRASIL, 2004-a).

**Tabela 1.** Temperatura de armazenamento e período de conservação dos hemocomponentes.

Período de preservação dos hemocomponentes		
Componente	Temperatura de Armazenamento	Período
Sangue Total	$4 \pm 2^{\circ}\text{C}$	35 dias (CPDA-1)
Concentrado de Hemácias	$4 \pm 2^{\circ}\text{C}$	35 dias (CPDA-1) 42 dias (SAG-M)
Concentrado de Hemácias lavadas	$4 \pm 2^{\circ}\text{C}$	24 horas
Concentrado de Hemácias leucorreduzido / Concentrado de hemácias pobres em leucócitos	$4 \pm 2^{\circ}\text{C}$	24 horas (sistema aberto) Validade original (sistema fechado)
Concentrado de Hemácias congeladas após descongelamento	Abaixo de $-65^{\circ}\text{C}$ $4 \pm 2^{\circ}\text{C}$ $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$	10 anos 24 horas 04 horas
Plasma Fresco Congelado	Abaixo de $-30^{\circ}\text{C}$ (preferível) Entre $-20^{\circ}\text{C}$ e $-30^{\circ}\text{C}$	24 meses 12 meses
Plasma Comum	Abaixo de $-20^{\circ}\text{C}$	5 anos 4 anos (se proveniente de PFC, após expiração deste)
Crioprecipitado	Abaixo de $-30^{\circ}\text{C}$ Entre $-20^{\circ}\text{C}$ e $-30^{\circ}\text{C}$	24 meses 12 meses
Concentrado de Plaquetas	$22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ (agitação constante)	3 a 5 dias (dependendo do tipo de bolsa plástica)
Concentrado de Plaquetas deleucocitadas	$22 \pm 2^{\circ}\text{C}$	4 horas (sistema aberto) Validade original (sistema fechado)
Concentrado de Granulócitos	$22 \pm 2^{\circ}\text{C}$	24 horas

CPDA = Citrato, Fosfato, Dextrose, Adenina; SAG-M = Adenina, Glicose, Manitol; PFC = Plasma Fresco Congelado. Fonte: adaptado de SARAIVA e OTTA (2007).

Cada bolsa de crioprecipitado contém: Fator VIII: C (atividade procoagulante); Fator VIII: vWF (fator Von Willebrand), fibrinogênio; Fator XIII e fibronectina, num volume de 10-15 mL de plasma (FABRON, 2001).

O crioprecipitado está indicado nos distúrbios de sangramento por deficiência adquirida destes fatores, e nas hemofilias, quando não há concentrado de fator VIII disponível (CIOFFI & NEVES, 2007).

A tabela 1 a seguir mostra um resumo da temperatura de armazenamento e do período de preservação dos hemocomponentes.

## REFLEXÕES

Atualmente os hemocomponentes são essenciais à prática médica, sendo que a coleta, acondicionamento e processamento necessitam de etapas especializadas e a produtividade é dependente de doadores voluntários. (SEKINE, 2008).

O fracionamento do sangue total é necessário, pois cada unidade doada pode beneficiar vários pacientes e pode também ser administrada uma grande e adequada quantidade para o paciente, além de, otimizar o uso em relação ao aproveitamento, eficácia e aumento do tempo de validade dos hemocomponentes (RAZOUK; REICHE, 2004).

Para tornar a transfusão de sangue cada vez mais segura, deve-se investir constantemente em tecnologia, qualificação profissional, pesquisas de controle de qualidade do sangue e contar principalmente, com a solidariedade e honestidade da população em geral, para que a hemoterapia, como alternativa terapêutica, continue ajudando a salvar vidas.

## BIBLIOGRAFIA

1. Associação Americana de Bancos de Sangue (AABB). **Terapêutica Transfusional: Manual para Médicos**. 3 ed. Bethesda, 1986.
2. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Hemovigilância: Manual técnico para investigação das reações transfusionais imediatas e tardias não infecciosas / Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. – Brasília: ANVISA, 2007. 124 p.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST e AIDS. **Preparação de Hemocomponentes**. Brasília, 1998. (Série TELELAB).
4. BRASIL. Ministério da Saúde; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC Nº 153, De 14 de Junho de 2004. Regulamento técnico para procedimentos de hemoterapia. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2004. (a)
5. BRASIL. Ministério da Saúde; Agência Nacional de Vigilância em Saúde. Resolução n. 129, de 24 de maio de 2004. Diretrizes para a transfusão de plaquetas. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 25 maio 2004. n. 229, Seção 1, p.19767. (b)
6. BRASIL. Ministério da Saúde; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução n. 10, de 23 de janeiro de 2004. Aprova as diretrizes para uso de plasma fresco congelado – PFC e de plasma vírus inativo. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 26 jan. 2004. Seção 1, p. 28. (c)
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. **Guia para o uso de hemocomponentes / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada**. – Brasília: Ministério da Saúde, 2008. 140 p.: il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
8. CIOFFI, J. G. M.; NEVES, M. S. A. **Processamento, Armazenamento e Distribuição do Sangue Coletado**. In: BORDIN, J. O.; LANGHI, D. M.; COVAS, D. T. Hemoterapia: Fundamentos e Prática. São Paulo: Atheneu, 2007.
9. FABRON, A. J.; LANGHI, D. M. J.; BORDIN, J. O. **Indicações e Cuidados nas Transfusões de Hemocomponentes e Hemoderivados**. 1 ed. São Paulo: JC Line, 2001.
10. KENNEDY MS, J. C. **Transfusion therapy**. In: HARMENING, D. Modern Blood Banking and Transfusion Practices. 3 th. ed. Philadelphia: FA Davis Company, p. 316-333, 1994.
11. LANGHI, D. M.. **Hemocomponentes e Hemoderivados. Principais Indicações**. In: ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R.. Hematologia: Fundamentos e Prática. São Paulo: Atheneu, 2001.
12. LÉLIS, A. R. A.; PINHEIRO, R. F.. **Manual de Hemotransfusão**. Fortaleza: HUWC/UFC, 2007. 27 p
13. OLIVEIRA, R. A.. **Análise dos Riscos na Terapêutica Transfusional: Uma Abordagem Ergonômica Baseada na Técnica dos Incidentes Críticos**. Dissertação submetida à Universidade Federal de Santa Catarina, 2001.
14. PETZITAL, E. A. **Clinical Practice of Transfusion Medicine**. 3<sup>st</sup> ed. New York: Churchill Livingstone, 1996.
15. RAZOUK, F. H.; REICHE, E. M. V.. Caracterização, Produção e Indicação Clínica dos Principais Hemocomponentes. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** 2004; 26 (2): 126-134.
16. SARAIVA, J. C. P.; OTTA, M. I.. **Preservação do Sangue e Componentes**. In: BORDIN, J. O.; LANGHI, D. M.; COVAS, D. T. Hemoterapia: Fundamentos e Prática. São Paulo: Atheneu, 2007.
17. SEKINE, L. et al.. Análise do perfil de solicitações para transfusão de hemocomponentes no Hospital de Clínicas de Porto Alegre no ano de 2005. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** v. 30, n. 3, 2008. p. 208-212.
18. SOUSA, A. F. Dr.; et al. **Manual de Terapêutica Transfusional**. Vitória Apart Hospital UNIHEMO – Clínica de Hematologia e Hemoterapia, 2009.
19. TOSTES, M. A. V. et al. Influência da coleta, da produção e da estocagem na qualidade dos concentrados de plaquetas. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** 2008; 30 (5): 367-373.
20. TRIULZI, Darrell J., MD; et al. **Terapêutica Transfusional: Manual para Médicos**. 7 ed. Associação Americana de Bancos de Sangue, 2003.
21. WRIGHT, P. A. **Seleção do Doador e Preparação do Componente**. In: HARMENING, D. M., CALHOUN, L.; POLESKY, H. F. Técnicas Modernas em Bancos de Sangue e Transfusão. 2 ed. Rio de Janeiro: Revinter, p. 198-208, 1992.

## CONSEQUÊNCIAS DO ÁLCOOL NA GRAVIDEZ E LACTAÇÃO: A IMPORTÂNCIA DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA NA PREVENÇÃO DA SÍNDROME ALCOÓLICA FETAL

### THE CONSEQUENCES OF ALCOHOL IN PREGNANCY AND LACTATION: THE IMPORTANCE OF PHARMACEUTICAL CARE IN PREVENTION OF FETAL ALCOHOL SYNDROME

LORENA MARIA BERNARDES DA SILVA. Acadêmica do Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade INGÁ.

CARMEN LÚCIA RUIZ SCHLICHTING. Professora Mestre do Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade INGÁ.

**Endereço para correspondência:** Carmen Lúcia Ruiz Schlichting. Rua Sol Poente, 29A, CEP: 87023-106. Jardim Imperial, Maringá, Paraná, Brasil. [carmen.schlichting@ic.pr.gov.br](mailto:carmen.schlichting@ic.pr.gov.br)

#### RESUMO

O uso de bebidas alcoólicas durante a gestação traz consequências para o conceito, sendo a Síndrome Alcoólica Fetal (SAF) a mais grave e conhecida dentre os efeitos causados, onde os mecanismos de ação embriofetóxica e a quantidade consumida do álcool capaz de afetar o feto ainda não estão bem esclarecidas. O Ministério da Saúde Americano inclui o álcool como uma droga anestésica e sedativa, que consegue atingir o leite materno, despertando a atenção dos pesquisadores devido a significantes achados relacionados à lactantes e lactentes. Devido a gravidade dos problemas ocasionados pela associação do álcool na gravidez e lactação, levanta-se a importância dos profissionais da saúde no período pré e pós-natal, enfatizando o papel da assistência farmacêutica na orientação quanto aos riscos da ingestão do álcool às gestantes e lactantes, seja na farmácia comercial, hospitalar ou no posto de saúde.

**PALAVRAS-CHAVE:** Álcool, Assistência Farmacêutica, Gravidez, Lactação, Síndrome Alcoólica Fetal.

#### ABSTRACT

The use of alcoholic beverages during the pregnancy brings consequences for the fetus, being the Fetal Alcohol Syndrome the most serious and known among the effects caused, where the mechanisms of action embriofetóxica and the quantity of alcohol consumed able to affect the fetus still are not well informed. The American Department of Health includes the alcohol as an anesthetic and sedative drug, that can reach the milk, attracting attention of researches due to findings significant related to nursing and infants. Because of the severity of the problems caused by the association of alcohol in pregnancy and lactation, rises the importance of health professionals in pre- and postnatal, emphasizing the role of pharmaceutical care in orientation about the risks of alcohol intake to pregnant and nursing, wheter in commercial pharmacy, hospital or health.

**KEYWORDS:** Alcohol, Pharmaceutical Care, Pregnancy, Lactation, Fetal Alcohol Syndrome.

## INTRODUÇÃO

O uso do álcool é reconhecido como um importante problema de saúde pública. Por ser de fácil obtenção, já era consumido desde os tempos primitivos, sendo motivo de discussão pelos filósofos gregos os possíveis efeitos deletérios que o álcool consumido pelas gestantes poderia causar ao concepto.

O álcool possui muitos efeitos adversos sobre a reprodução e lactação, podendo causar graves lesões ao feto. Em 1983 foi tido como uma droga que passa ao leite materno pelo seu baixo peso molecular conseguindo inibir a prolactina, hormônio que regula a lactação.

A descrição da teratogenicidade do álcool teve início em 1968, mas somente em 1973 a SAF (Síndrome Alcoólica Fetal) foi decretada, sendo um padrão específico de malformações ocorridas em filhos de mães etilistas. Crianças com esta síndrome possuem dismorfologia facial, déficit do crescimento e disfunção do sistema nervoso central, podendo apresentar também dificuldades de memória e aprendizado, problemas de comportamento, funcional e emocional. Na adolescência o déficit do crescimento, a microcefalia e as deficiências cognitivas ainda ficam presentes.

Esta substância tem seu metabolismo inicial no fígado por ação de várias enzimas, quando ingerida pela gestante consegue atravessar a barreira placentária, fazendo com que o feto receba concentrações iguais a da mãe.

A orientação às gestantes no pré-natal sobre o uso abusivo de drogas ainda não são suficientes. Pelo fato do valor mínimo de álcool que possa ocasionar a SAF não ter sido ainda elucidado, é indispensável às gestantes a orientação quanto ao uso de drogas, no caso o álcool, com a intenção de impedir todas as consequências decorrentes de sua utilização. Deste modo, junto com os demais profissionais da saúde o farmacêutico desempenha um papel importante na detecção do uso do álcool na gravidez, informando e conscientizando a gestante e lactante, isto por este profissional ter contato direto com a paciente tanto no balcão da farmácia como no posto de saúde e no hospital, ajudando na prevenção da SAF e nas outras complicações decorrentes do uso do álcool.

O presente trabalho foi realizado através de um processo sistemático e crítico embasado em revisão bibliográfica de livros; análise dos principais estudos científicos referentes ao álcool na gestação e lactação e da importância da assistência farmacêutica na prevenção da Síndrome Alcoólica Fetal (SAF) fundada em fontes de diversa natureza como revistas científicas, livros, jornais e documentos eletrônicos, tendo como objetivo mostrar as complicações no feto ou recém-nascido pelo consumo de bebidas alcoólicas pelas gestantes e lactantes, enfatizando os casos mais graves de teratogenicidade, com a finalidade de contribuir com informações atualizadas para os profissionais da saúde no que diz respeito à orientação a essas pacientes. Mostrando também a importância da assistência farmacêutica quando na detecção precoce do uso do álcool pela mãe, orientando e conscientizando no momento do contato farmacêutico-paciente, desta forma ajudando a minimizar as consequências e prevenindo para uma possível SAF, assim proporcionando uma melhor qualidade de vida tanto para a mãe quanto para o feto.

### **Histórico**

O álcool etílico é uma das mais antigas drogas utilizadas na história da humanidade, e a que possui a maior distribuição nas sociedades modernas do mundo ocidental. A justificativa de o etanol ser a droga mais desejável aparentemente do que



qualquer outra substância psicoativa se dá pelo seu baixo preço, por possuir propriedades energéticas, pela fácil obtenção e de ser amplamente divulgado (PASSAGLI *et al.*, 2009). A sociedade utiliza da bebida alcoólica na maioria das vezes em situações, como em festas e comemorações, sendo uma das substâncias psicoativas mais consumidas. Mesmo com as restrições para controlar ou prevenir o mau uso do etanol, seu consumo continua sendo o mais elevado, tanto quanto suas consequências maléficas (OGA, 2007), onde no Brasil o número de pessoas com problemas físicos e psíquicos devido ao uso abusivo do etanol nos últimos dez anos, cresceu de 10 para 15% da população. Seu consumo nocivo é responsável por cerca de 3% de todas as mortes que ocorrem no mundo (PASSAGLI *et al.*, 2009).

Pela sua facilidade de obtenção, o álcool foi consumido desde os tempos primitivos. Devido a este uso milenar propõe que o álcool tenha sido a primeira droga relacionada a distúrbios fetais. Abortamentos e distúrbios em filhos de mulheres alcoólatras foram relatados durante o século XIII e XIX. Já era motivo de discussão pelos filósofos gregos, os possíveis efeitos prejudiciais que o uso de bebidas alcoólicas pela mãe poderiam causar ao feto. Com a intenção de impedir a concepção durante a embriaguez, em Esparta e Catargo haviam leis que proibiam o uso de bebidas alcoólicas por recém casados. (SILVA, 2000). Desta forma, relacionam-se historicamente, os efeitos adversos do uso do álcool sobre os recém-nascidos (BURGOS *et al.*, 2002).

O álcool já era tido em 1983, como uma droga que passa para o leite materno (BURGOS; BION; CAMPOS, 2004). O aleitamento estimula a liberação de prolactina da hipófise para a circulação durante a lactação. Este hormônio mantém a lactação, atuando nas glândulas mamárias para produção do leite. Segundo, estudos com animais a liberação de prolactina é inibida pelo álcool ingerido de forma aguda (SUBRAMANIAN, 1995).

### **Toxicocinética e Toxicodinâmica**

Depois de ingerido, a absorção do álcool é rápida; mas torna-se limitada pela irritação da mucosa gástrica (PASSAGLI *et al.*, 2009). Possui a facilidade de se mover pelas membranas celulares por ser uma molécula fracamente carregada, desta forma, atinge rapidamente um equilíbrio entre o sangue e os tecidos (BURGOS *et al.*, 2004). Sua distribuição se dá por meio de tecidos do organismo e de todos os líquidos em função das variações do sexo, do conteúdo da gordura, das diferenças individuais, do peso corpóreo e da água (PASSAGLI *et al.*, 2009).

Quando a gestante administra o álcool, este atravessa a barreira placentária, fazendo com que o feto obtenha concentrações de substância iguais a da mãe (FIORENTIN & VARGAS, 2006). Contudo, a exposição para o feto é maior, isto devido ao metabolismo e eliminação serem mais lentos (FREIRE *et al.*, 2005), ficando o líquido amniótico impregnado de álcool não-modificado e de acetaldeído, por não possuir a quantidade de enzimas necessárias para a sua biodegradação (KAUP *et al.*, 2001), deste modo, aumenta a exposição do feto, transformando o ambiente inabitável ao mesmo e favorecendo a incidência da SAF (Síndrome Alcoólica Fetal).

Para o álcool chegar ao leite materno, este necessita alcançar o tecido alveolar da glândula mamária. A passagem de drogas do sangue para o leite materno se dá por mecanismos que envolvem membranas biológicas formadas por fosfolípídeos e proteínas. Pelo baixo peso do álcool, este atinge com facilidade o leite, cruzando o capilar endotelial materno e a célula alveolar por difusão passiva. Deste modo, os componentes da membrana têm influência na concentração do álcool no leite da mãe e na velocidade da sua passagem. Quando a lactante faz uso do álcool, de forma geral, aproximadamente 2% deste é passado para o sangue e leite materno. O nível encontrado desta substância no leite é proporcional ao encontrado no sangue da mãe. O álcool passa de forma instantânea do plasma para o leite materno, por ser uma substância de rápida absorção (KACHANI *et al.*, 2008).

Por ação de várias enzimas, seu metabolismo inicial ocorre no fígado (BURGOS *et al.*, 2004). Muitas enzimas podem transformar o álcool em acetaldeído, mas quantitativamente a mais importante é a álcool desidrogenase (ADH) (BURGOS *et al.*, 2002), sendo sua atividade reduzida tanto no lactante quanto na mãe lactante (KACHANI *et al.*, 2008). A ADH é inibida pelo uso crônico de álcool e reduzida com o aumento da idade, onde produz acetaldeído, com transferência de  $H^+$  para NAD, reduzindo-o para  $NADH^+$ , induzindo a depressão do ciclo de Krebs, que requer NAD para seu funcionamento normal. Pelo excesso de  $NADH^+$ , ocorrem vários distúrbios metabólicos, onde a capacidade de manter um estado normal de redox é anulada, promovendo acidose, hiperlactacidemia, hiperlipidemia e hiperuricemia. A partir do etanol, a mitocôndria usa  $H$ , onde deixa de usar ácidos graxos para gerar energia no ciclo de Krebs, levando ao acúmulo de triglicerídeo e uma redução na oxidação de ácidos graxos (BURGOS *et al.*, 2004).

Com relação a gravidez o etanol através da metabolização no fígado converte-se em aldeído acético no organismo em crescimento dentro do útero, sendo o acetaldeído, a primeira substância derivada do metabolismo do etanol na circulação da mãe e do feto (BURGOS *et al.*, 2004). A maior concentração do etanol não oxidado é excretada pelos rins e pulmões, sendo uma pequena porção encontrada em secreções como suor e saliva (OGA, 2007).

O mecanismo de ação do álcool se inicia por uma estimulação devido à inibição dos mecanismos inibitórios neuronais, levando a uma sensação de euforia. O álcool deprime o sistema nervoso central, alterando os mecanismos de regulação térmica, hipoglicemia, podendo chegar ao coma e morte, quando em altas doses. O etanol se liga em sítios específicos nos receptores gama aminobutíricos, aumentando a permeabilidade ao íon cloreto e provocando a hiperpolarização da célula nervosa e depressão da condução neuroquímica, podendo atuar em outros sistemas neuronais, alterando a concentração de neurotransmissores do sistema adrenérgico, gabaérgico, opióide, serotoninérgico, dopaminérgico, colinérgico e glutamaérgico (OGA, 2007; PASSAGLI *et al.*, 2009).

### **Efeitos Tóxicos e as Consequências do Uso do Álcool para a Criança Durante a Gestação e Lactação**

O uso do álcool é um problema de saúde pública (PRIMO; STEIN, 2004), sendo seu uso na gestação um sério problema por estar relacionado à embriotoxicidade e teratogenicidade fetal (FABBRIL *et al.*, 2007), possuindo diversos efeitos adversos na reprodução e lactação (HEIL; SUBRAMANIAN, 2000). Sabe-se através de estudos, que o consumo do álcool durante a gravidez possui diversas repercussões diretas para o feto (FREIRE *et al.*, 2009), sendo a Síndrome Alcoólica Fetal (SAF) a manifestação mais severa e conhecida destes efeitos (CORRÊA *et al.*, 2000). O álcool não prejudica somente o feto, mas a saúde da mãe também, agravos como câncer, distúrbios neurológicos, doenças cardiovasculares, depressão (YAMAGUCHI *et al.*, 2008; FREIRE *et al.*, 2009).

Segundo Yamaguchi *et al.* (2008, *apud* COUNCIL ON SCIENTIFIC AFFAIRS, 1983, p. 2517-2521) ainda não foi determinado a quantidade “segura” do uso do álcool para gestantes e lactantes. Tem sido associado o aumento do número de crianças com comportamento agressivo, com o consumo do álcool mesmo em níveis baixos. Também se torna notável os efeitos significativos do álcool em neonatos, quando padrões de uso pela mãe são moderados ou limitados, caracterizados como beber socialmente (HANNIGAN & ARMANT, 2000). Por isso, evitar a exposição do feto ao etanol é uma importante questão de saúde pública (ANDERSON *et al.*, 2002).

Segundo Aliyu *et al.* (2008 *apud* ABEL, 1998; LUNDSBERG *et al.*, p. 498-508, 1997; PASSARO *et al.*, 1996, p. 377-383) o consumo do álcool durante a gestação está relacionado com vários efeitos adversos no nascimento, incluindo o retardo do crescimento, redução do peso ao nascer (MARISCAL *et al.*, 2006), consequências no desenvolvimento do

cérebro (BURGOS *et al.*, 2002), risco de aborto espontâneo ou natimorto (CHAMBERS *et al.*, 2006), descolamento prematuro da placenta (ALIYU *et al.*, 2008) anomalias congênitas, mortalidade perinatal, desenvolvimento de comportamentos prejudiciais na criança no período pós-natal (JADDOE *et al.*, 2007), maior risco de malformações, prematuridade, sufocação e além de vários problemas mentais e físicos que decorre da Síndrome Alcoólica Fetal (MORAES & REICHENHEIM, 2007).

Entre autores existe consenso de que o consumo do álcool durante a gestação traz prejuízos ao feto e que estes são dose-dependente (KAUP; MERIGHI & TSUNECIRO, 2001). Após o consumo de 20% de álcool pelas mães, observaram-se em estudos modificações nos recém-nascidos, como diminuição do peso do fígado e do cérebro, redução do teor proteico e do DNA, aumento de colesterol, hipoglicemia, hiponatremia e redução dos níveis de glicogênio hepático (sem modificar os lipídeos destes tecidos) (BURGOS *et al.*, 2002). Em crianças que foram expostas ao etanol no período pré-natal, outras consequências demonstradas, foram às dificuldades comportamentais e emocionais, mesmo naquelas que não representam critérios da SAF, interferindo no convívio escolar, social e doméstico da mesma. Em relação a indivíduos da mesma faixa etária, essas crianças apresentam capacidade inferior de adaptação e habilidades abaixo da média. Manifestam problemas de ordem social e de comunicação, onde a maioria desenvolve desajustes comportamentais significativos (FREIRE *et al.*, 2009).

Conforme o período da gestação, os prejuízos ao feto são diferentes, onde nos primeiros três meses da gestação o risco é de anomalias físicas e dismorfismo; já no segundo período, há riscos de abortamento e nos últimos três meses da gestação pode ocorrer redução do crescimento do feto, especialmente o cérebro e o perímetro cefálico (KAUP *et al.*, 2001).

Segundo Silva (2000, *apud* RANDALL *et al.*, 1990, p. 807-811) em questão do álcool, alguns autores propuseram que o retardo do crescimento é consequência da alteração da passagem de nutrientes essenciais ao nível da placenta, que as malformações resulta da ação tóxica do etanol sobre o feto e os abortamentos espontâneos são consequências de aberrações cromossômicas relacionadas ao álcool. As alterações dos efeitos tóxicos do álcool irá depender da idade da criança, onde será mais afetada quando o fígado estiver imaturo, do Índice de Massa Corporal (IMC) da mãe, da concentração e quantidade de bebida ingerida, do período de jejum ou pós-prandial e da quantidade de gordura que foi ingerida (BURGOS *et al.*, 2002).

Há demonstrações que indicam que o uso moderado de álcool desregula a produção dos hormônios: prolactina e ocitocina, que são os principais responsáveis pela lactação. Onde a prolactina induz a secreção e a ocitocina faz a ejeção do leite. Depois da exposição ao álcool, é elevado o nível de prolactina enquanto que ocorre a redução de ocitocina. Portanto, ao inverso do que se pensava nos tempos antigos, o uso do álcool a curto prazo desorganiza a liberação destes hormônios. A redução da ocitocina está relacionada com a diminuição na ejeção e no rendimento do leite e em consequência disto, na redução da ingestão de até 20% do leite (KACHANI *et al.*, 2008). Segundo Heil & Subramanian (2000, *apud* MENNELLA; BEAUCHAMP, 1991, p. 981-985) através de estudos, relatou-se que os lactentes consomem menos leite, quando as mães fazem uso do álcool antes de amamentar.

A quantidade de álcool que o recém-nascido recebe é baixa demais para provocar qualquer efeito prejudicial (SUBRAMANIAN, 1995). Mas em pesquisas realizadas com ratos em período de lactação, sugeriu-se que o uso do etanol mesmo em baixas concentrações (5%), afeta o estado nutricional da mãe e reduz o nível de retinol no leite (BURGOS *et al.*, 2002). Em quantidade elevada o álcool pode provocar sonolência, perspiração, retardo no crescimento, sono profundo e redução do ganho de peso (KACHANI *et al.*, 2008).

O álcool no leite faz com que ocorram alterações como: aroma, excreção láctea, volume e composição, ocasionando no recém-nascido efeitos deletérios. Tanto o sistema imunológico como padrões normais de crescimento são afetados pelo uso do álcool na lactação (BURGOS *et al.*, 2002). Portanto, é recomendável que a lactante que fez uso de

bebidas alcoólicas se abstenha de amamentar nas horas imediatas a ingestão do álcool (GRINFELD, 2009).

### **Síndrome Alcoólica Fetal (SAF)**

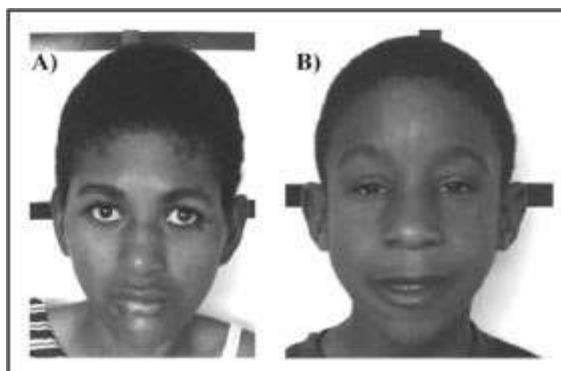
Segundo Zoorob; Aliyub; Hayes (2010 apud SOKOL et al., 2003, p. 2996-2999); WATTENDORFAND; MUENKE, 2005, p. 279-282); (YAMAGUCHI et al., 2008) a Síndrome Alcoólica Fetal conhecida como SAF, descrita inicialmente em 1968 na França, é a consequência mais grave dos efeitos maléficos associados com o uso do álcool pela *gestante*. Por mais de 30 anos, estudiosos descreveram as modificações físicas e do comportamento presente em filhos de mães que consumiram álcool na gravidez (GARCIA et al., 2007).

O valor mínimo de álcool que pode ocasionar a SAF não foi elucidado (RIBEIRO et al., 1995), deste modo, a única forma de prevenção desta anomalia é a abstinência do uso do álcool pela mãe, antes da concepção e durante a gravidez (RIBEIRO et al., 1995; MESQUITA & SEGRE, 2009; ZOOROB et al., 2010). No Brasil calcula-se que a incidência do alcoolismo materno seja de 6/1.000 gestantes e a incidência de SAF em 1/1.000 recém-nascidos (FREIRE et al., 2005). Em questão mundial a média prevalente da SAF é de 0,5-2 casos por 1.000 nascidos vivos (MESQUITA & SEGRE, 2009). O risco entre as alcoolistas de dar à luz a uma criança com SAF é em torno de 6% (FREIRE et al., 2009).

As características da Síndrome Alcoólica Fetal (SAF) incluem retardo do crescimento pré e pós-natal, dismorfologia facial, disfunção do sistema nervoso central (POLYGENIS, 1998; SANTOS & SANTOS, 2009; ZOOROB et al., 2010) incluindo dificuldades de aprendizagem, hiperatividade, retardo mental (HANNIGAN et al., 2009). Inclui também disfunções comportamentais (FREIRE et al., 2009), dificuldades de memória, problemas funcionais e emocionais (MESQUITA & SEGRE, 2009), baixo peso ao nascer, hipotonia, incoordenação, irritabilidade, anormalidades craniofaciais e cardiovasculares (FIORENTIN & VARGAS, 2006), desordens audiológicas (GARCIA et al., 2007), dificuldade de concentração, atraso da fala (RIBEIRO et al., 1995), microcefalia e outras anomalias congênitas (RUBIN et al., 2006).

Através de um estudo de dois irmãos com diagnóstico da Síndrome Alcoólica Fetal (SAF), foram observados características faciais, como: ponta nasal rebaixada, filtro nasal apagado, face plana, lábio superior fino e achatado, micrognatia, microcefalia e microftalmia (figura 1a,b) (GARCIA et al., 2007).

É mais fácil de diagnosticar a SAF dos dois aos onze anos de idade, isto devido as dismorfias faciais estar mais evidentes e a disfunção típica do SNC manifestada clinicamente (MESQUITA & SEGRE, 2009). Em questão de se diagnosticar precocemente, é possível devido às características faciais, onde representam um dos principais sinais clínicos, junto às manifestações de comportamento (GARCIA et al., 2007).



**Figura 1.** Irmãos com diagnóstico de SAF, apresentando características faciais. Figura 1a: face plana, microcefalia, filtro nasal apagado, ponte nasal rebaixada, microftalmia e micrognatia. Figura 1b: microcefalia, lábio superior fino e achatado, filtro nasal apagado, ponta nasal rebaixada, microftalmia e micrognatia. Fonte: garcia; rossi, giachetti, 2007.

### **Importância da Assistência Farmacêutica no Período Pré e Pós-Natal**

Estudos que visam avaliar a assistência farmacêutica a gestante e lactante alcoolista são escassos no Brasil. Sabe-se que o farmacêutico juntamente com os demais profissionais da saúde desempenha um papel importante na detecção do uso do álcool durante a gestação, bem como na prevenção da SAF e demais complicações decorrentes do uso do álcool, através de informação e conscientização (FIORENTIN & VARGAS, 2006; VIEIRA *et al.*, 2008), sendo este período, um momento de aliança intensa entre o profissional da saúde e a gestante, propiciando melhores oportunidades de intervenção (FREIRE *et al.*, 2009). No entanto em se tratando do alcoolismo feminino, na maioria das vezes este permanece no espaço do lar, chegando ao conhecimento da sociedade somente quando o problema já está em estado avançado (FIORENTIN & VARGAS, 2006; VIEIRA *et al.*, 2008).

O costume de consumir bebidas alcoólicas durante a gravidez podem ser subdiagnosticado pela gestante, devido a “sentimentos de culpa”, onde a mesma pode negar o uso ou relatar um consumo menor da bebida, para assim evitar uma repreensão e desaprovação pelo profissional da saúde (COSTA *et al.*, 1998; FABBRIL *et al.*, 2007; FREIRE *et al.*, 2009). Deste modo, por acreditar que o farmacêutico é um dos profissionais que tem contato com a gestante, por ocasião de visitas a farmácia ou ao posto de saúde, este profissional, dentro do universo da Assistência Farmacêutica que é definida como sendo um conjunto de ações voltadas à promoção, à proteção à recuperação da saúde, tanto individual como coletiva, pode informar a gestante dos efeitos maléficos do álcool ao feto, ao recém-nascido e a própria mãe, conscientizando da importância da abstinência do álcool durante a gravidez e a lactação (VIEIRA *et al.*, 2008).

A SAF é totalmente evitável, por isso é indispensável o farmacêutico neste caso, intervir para possível prevenção da mesma, pois, dentro dos serviços farmacêuticos de atenção primária e assistência aos portadores de doenças crônicas, incluindo o alcoolismo, está a prática de educação em saúde. Nesta lógica, o serviço de farmácia deve assumir papel complementar ao serviço médico na atenção a gestante alcoolista (VIEIRA, 2007; VIEIRA *et al.*, 2008; SANTOS & SANTOS, 2009). O farmacêutico tem contato direto com a paciente, e torna-se co-responsável pela qualidade de vida da mãe e do seu bebê. Tanto a gestante quanto o seu bebê devem ser vistos na totalidade, com responsabilidade, respeito, verdade, consciência, autonomia, justiça. A humanização do serviço de farmácia passa por todos estes aspectos, constituindo uma abordagem imprescindível para a promoção da saúde, mas que hoje ainda precisa encontrar meios de se aperfeiçoar e contribuir de maneira mais efetiva (VIEIRA, 2007; VIEIRA *et al.*, 2008).

A gravidez é um momento de riqueza e de profundidade na vida da mulher. Tem-se descrito na literatura a forte relação entre problemas emocionais e complicações na gestação e no parto. A presença da ansiedade e estresse no período gestacional pode colaborar para o uso do álcool. Deve-se considerar o impacto de tais problemas sobre a saúde materno-infantil e a sua relevância do ponto de vista de prevenção tanto no que se refere à oportunidade de assistência farmacêutica na elaboração de procedimentos e intervenções adequados, quanto em mais estudos que permitam identificar grupos de risco e monitorar os resultados de intervenções preventivas. A detecção precoce desses problemas, por profissionais de saúde treinados, poderá permitir que as gestantes recebam orientações adequadas, o que pode minimizar as complicações advindas do alcoolismo e promover uma melhor qualidade de vida à mãe e a criança (PINHEIRO *et al.*, 2005).

## REFLEXÕES

Estudos e reflexões de alguns autores apresentados neste trabalho, mostraram os efeitos e as consequências que o álcool produz na criança, quando esta é exposta ao mesmo, tanto na gestação como na lactação.

Segundo resultados de pesquisas com vários modelos de animais e em seres humanos, leva-se a afirmar que o álcool predispõe a várias modificações metabólicas, fisiopatológicas e hormonais, desta forma agravando o desenvolvimento e o crescimento dos filhos (BURGOS *et al.*, 2002).

Pelo fato de não se saber ao certo a quantidade mínima que pode levar a uma SAF ou a quantidade de álcool que seja “segura” no consumo pelas gestantes e lactantes, como foi apresentado no decorrer deste trabalho, a melhor forma para a segurança tanto do feto, do recém-nascido como da mãe, é de se abster do uso de bebidas alcoólicas na gravidez e lactação.

Conforme o período da gestação os prejuízos são diferentes (KAUP *et al.*, 2001), desta maneira é de suma importância os pesquisadores analisarem que às vezes uma pequena dose ou uma taça de vinho pode provocar modificações teratogênicas muito graves, porque exatamente naquele instante estava ocorrendo o desenvolvimento de um órgão.

Para evitar os efeitos teratogênicos do álcool é necessário um trabalho profilático com as futuras mães, principalmente esclarecendo sobre as consequências que o etanol provoca no organismo fetal. Com isso leva-se a refletir sobre a importância do profissional da saúde no período pré e pós-natal para a prevenção de anomalias, como a SAF e outras desordens, enfatizando a influência do profissional farmacêutico, pelo fato do mesmo ter contato direto com a paciente tanto na farmácia como no posto de saúde e no hospital.

Diante do exposto, viu-se que são poucos os estudos que visam avaliar a Assistência Farmacêutica à mãe gestante e lactante alcoolista. Mas como a Assistência Farmacêutica apresenta ações a promoção, a proteção e a recuperação da saúde (VIEIRA *et al.*, 2008), o farmacêutico está apto a orientá-la, explicando sobre os malefícios que o álcool pode causar, assim convencendo a mesma a deixar totalmente o uso do álcool durante a gestação e lactação.

## BIBLIOGRAFIA

1. ALIYU, M. H. et al. Alcohol consumption during pregnancy and the risk of early stillbirth among singletons. **Alcohol**, Nashville, v. 42, p. 369-374, abr., 2008.
2. ANDERSON, A. et al. Alcohol- Exposed Pregnancy Characteristics Associated with Risk. **Am J Prev Med.**, Atlanta, v. 23, n. 3, p. 166-173, 2002.
3. BURGOS, M. G. P. A.; BION, F. M; CAMPOS, F. Lactação e álcool: efeitos clínicos e nutricionais. **Rev. Alan**, Caracas, v. 54, n. 1, p. 25-35, 2004.
4. BURGOS, M. G. P. A. et al. Efeitos de bebidas alcoólicas em mães lactantes e suas repercussões na prole. **Rev. Brasileira de Saúde Materno Infantil**, Recife, v. 2, n. 2, p. 129-135, maio/ ago., 2002

5. CHAMBERS, C. D. et al. Alcohol consumption patterns among pregnant women in the Moscow region of the Russian Federation. **Alcohol**, v. 38, p. 133-137, jun., 2006.
6. CORRÊA, C. L.; FERREIRA, M. G.; LEMONICA, I. P. Consumo de álcool e gravidez: riscos decorrentes desta associação. **Rev. Bras. de Toxicologia**, v. 13, n. 1, p. 5-10, jul., 2000.
7. COSTA, M. T. Z. et al. Drogas de abuso na gestação: as orientações no pré-natal são suficientes?. **Pediatria**, São Paulo, v. 20, n. 4, p. 316-322, 1998.
8. FABBRI, C. E.; FURTADO, E. F.; LAPREGA, M. R. Consumo de álcool na gestação: desempenho da versão brasileira do questionário T-ACE. **Rev. de Saúde Pública**, São Paulo, v. 41, n.6, dez., 2007.
9. FIORENTIN, C. F.; VARGAS, D. O uso do álcool entre gestantes e os seus conhecimentos sobre os efeitos do álcool no feto. **Revista Eletrônica de Saúde Mental, álcool e Drogas**, Ribeirão Preto, v. 2, n. 2, 2006. ISSN 1806-6976
10. FREIRE, K.; PADILHA, P. C.; SAUNDERS, C. Fatores associados ao uso de álcool e cigarro na gestação. **Rev. Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 31, n.7, jul., 2009.
11. FREIRE, T. M. et al. Efeitos do consumo de bebida alcoólica sobre o feto. **Rev. Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 7, jul., 2005.
12. GARCIA, R.; ROSSI, N. F.; GIACHETI, C. M. Perfil de habilidades de comunicação de dois irmãos com a Síndrome Alcoólica Fetal. **Rev. CEFAC**, São Paulo, v. 9, n. 4, out./ dez., 2007. ISSN 1516-1846
13. GRINFELD, H. Consumo nocivo de álcool durante a gravidez. In: ANDRADE, A. G. de C.; ANTHONY, J. C. **Álcool e suas conseqüências: uma abordagem multiconceitual**. Barueri, SP : Minha Editora, 2009. p. 179-199. Disponível em: < <http://www.cisa.org.br/UserFiles/File/alcoolesuasconsequencias-pt-sumario.pdf>>. Acesso em: 22 ago. 2010.
14. HANNIGAN, J. H.; ARMANT, D. R. Alcohol in pregnancy and neonatal outcome. **Semin Neonatol**, Detroit, v. 5, p. 243-254, 2000.
15. HANNIGAN, J. H. et al. A 14- year retrospective maternal report of alcohol consumption in pregnancy predicts pregnancy and teen outcomes. **Alcohol**, Detroit, p. 1-12, 2009.
16. HEIL, S. H.; SUBRAMANIAN, M. G. Chronic alcohol exposure and lactation Extended observations. **Alcohol**, Detroit, p. 127-132, 2000.
17. JADDOE, V. W. V. et al. Moderate Alcohol Consumption During Pregnancy and the Risk of Low Birth Weight and Preterm Birth. The Generation R Study. **Ann Epidemiol**, New York, v. 17, n. 10, p. 834-840, oct., 2007.
18. KACHANI, A. T. et al. Aleitamento Materno: quanto o álcool pode influenciar na saúde do bebê?. **Rev. de Pediatria da USP**, São Paulo, v. 30, n. 4, p. 249-256, 2008.
19. KAUP, Z. O. L.; MERIGHI, M. A. B.; TSUNECHIRO, M. A. Avaliação do consumo de bebida alcoólica durante a gravidez. **Rev. Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Guarulhos, v.23, n. 9, p. 575-580, 2001.
20. MARISCAL, M. et al. Pattern of Alcohol Consumption During Pregnancy and Risk for Low Birth Weight. **Ann Epidemiol**, New York, v. 16, n. 6, p. 432-438, jun., 2006.
21. MESQUITA, M. A.; SEGRE, C. A. M. Frequência dos efeitos do álcool no feto e padrão de consumo de bebidas alcoólicas pelas gestantes de maternidade pública da cidade de São Paulo. **Rev. Bras. Crescimento e Desenvolvimento Humano**, São Paulo, v. 19, n.1, p. 63-77, 2009.
22. MORAES, C. L.; REICHENHEIM, M. E. Rastreamento de uso de álcool por gestantes de serviços públicos de saúde do Rio de Janeiro. **Rev. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 41, n. 5, p. 695-703, 2007.
23. OGA, S. **FUNDAMENTOS DE TOXICOLOGIA**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, p. , 93-96; 279, 2007.
24. PASSAGLI, M. **TOXICOLOGIA FORENSE TEORIA E PRÁTICA**. 2. ed. Campinas: Millenium, p. 71-82, 2009.
25. PINHEIRO, S. N.; LAPREGA, M. R.; FURTADO, E. F. Morbidade psiquiátrica e uso do álcool em gestantes usuárias do Sistema Único de Saúde. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 39, n. 4, p. 593-598, ago., 2005.
26. POLYGENIS, D. et al. Moderate Alcohol Consumption during Pregnancy and the Incidence of Fetal Malformations: A Meta-Analysis. **Neurotoxicology and Teratology**, Toronto, v. 20, n. 1, p. 61-67, 1998.
27. PRIMO, N. L. N. P.; STEIN, A. T. Prevalência do abuso e da dependência de álcool em Rio Grande (RS): um estudo transversal de base populacional. **Rev. Psiquiátrica**, Rio Grande, v. 26, n. 3, p. 280-286, set./ dez., 2004.
28. RIBEIRO, E. M. et al. Síndrome Alcoólica Fetal: Relato de três irmãos afetados. **Rev. de Pediatria da USP**, São Paulo, v. 17, n. 2, p. 91-94, 1995.
29. RUBIN, E. et al. **Patologia: bases clinicopatológicas da medicina**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 329, 2006.
30. SANTOS, E. S.; SANTOS, A. M. G. Síndrome Alcoólica Fetal- recorrência em duas gerações de uma família. **Scientia Medica**, Porto Alegre, v. 19, n. 4, p. 182-185, out./ dez., 2009.
31. SILVA, V. A. Ambiente e desenvolvimento: Efeitos do álcool etílico e da desnutrição. **Mundo & Vida**, [S.l.], v. 2, n. 1, p. 21-27, 2000.
32. SUBRAMANIAN, M. G. Effects of Chronic Alcohol Administration on Lactational Performance in the Rat. **Alcohol**, Detroit, v. 12, n. 2, p. 137-143, 1995.

33. VIEIRA, F. S. Possibilidades de contribuição do farmacêutico para a promoção da saúde. **Ciência e Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 12, n. 1, p. 213-220, jan./ Marc., 2007. ISSN 1413-8123
34. VIEIRA, M. R. S.; LORANDI, P. A; BOUSQUATA, A. Avaliação da assistência farmacêutica à gestante na rede básica de saúde do município de Praia Grande, São Paulo, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 6, jun., 2008. ISSN 0102-311X
35. YAMAGUCHI, E. T.; CARDOSO, M. M. S. C.; TORRES, M. L. A.; ANDRADE, A. G. Drogas de abuso e gravidez. **Rev. de Psiquiatria Clínica**, São Paulo, v. 35, n.1, 2008.
36. ZOOROB, R.; ALIYUB, M. H.; HAYES, C. Fetal Alcohol Syndrome: knowledge and attitudes of family medicine clerkship and residency directors. **Alcohol**, Nashville, p. 1-7, 2010.



## ASPECTOS TOXICOLÓGICOS DA PLANTA “COMIGO-NINGUÉM- PODE” (*Dieffenbachia sp.*)

TOXICOLOGICAL ASPECTS OF “DUMB CANE” PLANTS (*Dieffenbachia sp.*)

ANA LUÍSA VEIT RIBEIRO DA SILVA. Acadêmica do Curso de Graduação em Farmácia da UNINGÁ.

TÂNIA MARA ANTONELLI USHIROBIRA. Mestre em Ciências Farmacêuticas pela UEM, Professora do Curso de Farmácia da UNINGÁ.

Autor para correspondência: Av. Colombo, 9727 Km130, CEP 87070-000, Maringá, Paraná, Brasil. [tmantonelli@hotmail.com](mailto:tmantonelli@hotmail.com)

### RESUMO

As espécies do gênero *Dieffenbachia*, pertencentes à família Araceae, são amplamente cultivadas como ornamentais por apresentarem forma e coloração atrativas. No entanto, são consideradas como uma das principais plantas causadora de intoxicação, a qual pode ser por contato oral, ocular e dermal, sendo capaz de provocar uma reação de extrema gravidade no organismo com sintomas que variam desde edema, irritação da mucosa e até asfixia e morte. A toxicidade da planta é devida principalmente à presença de cristais de oxalato de cálcio na sua composição, sendo a exposição acidental a maior causa de intoxicação, o que demonstra a falta de conhecimento da população em relação à sua periculosidade. A incidência de intoxicação abrange principalmente crianças entre 0 e 4 anos, o que comprova a necessidade de serem tomadas medidas preventivas e mais efetivas para diminuir o número de acidentes com plantas tóxicas.

**PALAVRAS-CHAVES:** plantas tóxicas; *Dieffenbachia*; toxicidade.

### ABSTRACT

The species of the genus *Dieffenbachia*, belonging to the family Araceae, are widely cultivated as ornamental by presenting attractive shape and color. However, they are considered as a major cause of plant poisoning, which can be contact by oral, dermal and eye, capable of provoking a reaction of extreme gravity in the body with symptoms ranging from swelling, mucosal irritation and even asphyxiation and death. The toxicity of the plant is mainly due to the presence of calcium oxalate crystals in their composition, and exposure a major cause of accidental poisoning, which demonstrates the lack of knowledge of the population in relation to their dangerousness. The incidence of intoxication mainly covers children between 0 and 4 years, which proves the need to take preventive measures and more effective for reducing the number of accidents with poisonous plants.

**KEYWORDS:** toxic plants; *Dieffenbachia*; toxicity.

## INTRODUÇÃO

Denomina-se planta tóxica aquela que introduzida no organismo dos homens ou dos animais são capazes de causar danos à saúde e vitalidade desses seres e deve-se levar em conta diversas características, como presença/ausência de substância tóxica, concentração e suscetibilidade do organismo à ação da toxina (OLER, 2009).

A flora brasileira apresenta uma grande variedade de espécies potencialmente lesivas ao ser humano, sendo que muitas delas são plantas ornamentais e podem ser encontradas em jardins, praças, residências, quintais e terrenos baldios. Algumas delas são bem conhecidas e bonitas, mas quando colocadas na boca ou manipuladas podem causar graves intoxicações (SILVA & TAKEMURA, 2006).

As plantas tóxicas possuem substâncias que por suas propriedades naturais, físicas, químicas ou físico-químicas, alteram o conjunto funcional-orgânico em relação com sua incompatibilidade vital, conduzindo ao organismo vivo reações biológicas diversas (ALBUQUERQUE, 1980).

Os princípios ativos tóxicos são vários, como: os alcalóides, os glicosídeos cardioativos ou cardiotônicos, os glicosídeos cianogênicos, os taninos, as saponinas, o oxalato de cálcio e as toxalbuminas. (BARG, 2004).

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão sobre os diferentes aspectos toxicológicos da planta *Dieffenbachia sp*, conhecida popularmente no Brasil, como “Comigo-ninguém-pode”.

### Dados Epidemiológicos

As intoxicações agudas por plantas, embora apresentem incidência mundial, assumem aspectos de distribuição e intensidade regionais. No Brasil existem em atividade 31 Centros de Informações e Controle de Intoxicações, sendo que no ano de 2001, 25 destes centros registraram 75.293 casos de intoxicação humana. A Região Sudeste, com maior número de Centros (15), registrou 44,2% dos casos, seguida pelas Regiões Sul (30,2%), Nordeste (17,9%), Centro-Oeste (5,8%) e Norte (1,8%) (FUNDAÇÃO INSTITUTO OSWALDO CRUZ, *on line*, 2003).

No ano de 2003, somente no estado do Paraná, foram registrados 2.247 casos de intoxicações humanas, sendo 76 casos por plantas tóxicas, o que corresponde a um percentual de 3,4%, sendo a principal planta responsável pelas intoxicações a “comigo-ninguém-pode”, com uma frequência de 22 casos registrados (28,9%), seguida do pinhão paraguaio, com 11 casos registrados (14,5%) (SILVA; TAKEMURA, 2006).

O acidente é a principal circunstância, sendo ele o responsável por 60,4% do total de casos registrados, em seguida vem a tentativa de suicídio com 20,7% e ocupacional com 7,1%. Esse comportamento é mantido desde 1985 (FUNDAÇÃO INSTITUTO OSWALDO CRUZ, *on line*, 2003).

Entre adultos a intoxicação por plantas não é muito frequente, já em crianças sua incidência é bem maior, sendo mais comum a ocorrência na faixa etária entre 0 e 4 anos de idade. O grande número de relatos de exposição à planta e a falta de conhecimento por parte da população têm demonstrado a necessidade de instruções educacionais para reduzir o número de intoxicações (SCHVARTSMAN, 1992; KRENZELOK & JACOBSEN, 1997).

### Gênero *Dieffenbachia*

A *Dieffenbachia sp* representa um grande grupo de plantas tropicais pertencentes à Família Araceae, que são plantas nativas da Colômbia e Costa Rica. No Brasil são

popularmente conhecidas como “Comigo-ninguém-pode”, sendo *Dieffenbachia seguina* Schoot, *Dieffenbachia picta* Schoot, *Dieffenbachia maculata* e *Dieffenbachia amoena*, as principais espécies cultivadas e utilizadas como ornamentação em diferentes ambientes. As belas folhas da planta crescem bem em locais de baixa luminosidade, razão pela qual é muito utilizada na decoração de ambientes interiores (SILVA & TAKEMURA, 2006; TEIXEIRA *et al.*, 2006; RIBEIRO *et al.*, 2007; OLER, 2009).

A planta é descrita como herbácea perene que varia de 20-50 cm de altura com caule espesso e ereto, suculento, folhas grandes, vistosas, oblongas, pecioladas, de cor verde escuro brilhante ou verde com tons branco amarelado. Possui uma seiva leitosa, de odor pungente e irritante para as mucosas e uma elevada concentração de cristais de oxalato de cálcio e glicosídeos de natureza não conhecida. Produz flores no verão, as quais ocupam a porção superior da inflorescência, mas essas não possuem valor ornamental, os seus frutos são do tipo bagas vermelho-alaranjado e qualquer parte da planta é tóxica – caule, folhas e látex (SILVA & TAKEMURA, 2006; RIBEIRO *et al.*, 2007).

É muito sensível à baixas temperaturas sendo seu cultivo indicado somente para regiões tropicais e subtropicais, com temperatura ideal de 16°C a 30°C. Pode ser cultivada em vasos, em conjuntos isolados ou em jardineiras à sombra ou meia-sombra. Devem ficar em locais protegidos dos ventos, os quais podem ressecar ou até queimar as folhas, a terra deve ser enriquecida de húmus e bem suprida de água. Sua espécie multiplica-se por estacas, as quais são obtidas quando a planta se torna muito alta, dividindo-se o caule em pequenos pedaços e estaqueando-as no próprio local ou em vasos, em qualquer época do ano (RIBEIRO *et al.*, 2007; FUNDAÇÃO INSTITUTO OSWALDO CRUZ, *on line*, 2009).

### Aspectos Toxicológicos

As plantas tóxicas são classificadas de acordo com as substâncias nocivas encontradas e as *Dieffenbachias sp* estão no grupo de espécies com interações complexas entre seus princípios ativos, pois apresentam mecanismos de ação que envolvem diversas substâncias e também fatores mecânicos (OLER, 2009).

Historicamente as *Dieffenbachias sp* têm sido utilizadas de diferentes formas, pois sua toxicidade é conhecida há muito tempo. Documentos mostram que escravos jamaicanos eram punidos pelos “senhores” com partes da planta sendo esfregada em suas bocas, bem como pelos índios brasileiros com o intuito de provocar uma esterilização temporária, e por isso colocavam-na na ponta das flechas ou no alimento de seus inimigos (OLER, 2009).

Esse mesmo aspecto toxicológico foi estudado pelos Alemães na época da II Guerra Mundial, em experimentos para produzir esterilização em massa nos campos de concentração (CUMPSTON *et al.*, 2003).

Os mecanismos de toxicidade da planta são múltiplos, e ocorrem devido à presença de ráfides e de substâncias protéicas e não protéicas. O grande número de idioblastos contendo no seu interior ráfides de oxalato de cálcio em formato de agulhas nas suas folhas e hastes, são os principais responsáveis pelos ferimentos causados por essa planta (CUMPSTON *et al.*, 2003; CORAZZA *et al.*, 1998).

Porém, somente a presença de ráfides não seria o único motivo causador dos ferimentos. Considera-se a presença de proteases semelhantes à tripsina, um fator que pode estimular a produção das cininas, que agem como mediadores químicos na inflamação. A presença de ácido oxálico livre, o qual é contido nas células ejetoras das ráfides também é responsável por causar danos, pois quando as ráfides sofrem pressão, estes promovem a rápida liberação das agulhas, que podem penetrar na pele e mucosas e induzir a liberação de histaminas pelos mastócitos (GARDNER, 1994; CORAZZA *et al.*, 1998).

A exposição à toxicidade, ocorre através de três rotas: ocular, dermal e oral. A toxicidade ocular causa dor severa, inchaço, fotofobia, lacrimejamento, lesão da córnea e conjuntivites (CUMPSTON *et al.*, 2003).

A exposição dermal causa sintomas que variam desde dermatites moderadas até severas queimaduras e erupções com bolhas. Já a ingestão por via oral de alguma parte da planta pode causar dor imediata, edema na língua, com ulceração dos lábios, salivação, úlcera, vômitos, diarreia, disfagia, edema de glote, obstrução da laringe e dificuldade respiratória (CUMPSTON *et al.*, 2003; DIP *et al.*, 2004; HSUEH *et al.*, 2004; SANCHEZ-MORILLAS, 2005; WILKERSON *et al.*, 2005).

Casos de fatalidade por ingestão da planta em humanos são ocasionalmente relatados, em virtude de que muitas vezes o edema da mucosa oral é tão intenso, a ponto de causar um quadro de obstrução das vias respiratórias e óbito por insuficiência respiratória aguda (LORETTI *et al.*, 2003; DIP *et al.*, 2004).

## **Tratamento**

Em casos de intoxicação por *Dieffenbachia sp*, em primeiro lugar deve ser assegurada a desobstrução das vias respiratórias para evitar a asfixia. Como o tratamento é sintomático ele pode ser feito pela administração de demulcentes como leite, clara de ovos, óleo de oliva, bochechos com soluções de hidróxido de alumínio e ainda antiespasmódicos e analgésicos, sendo que anti-histamínicos também são utilizados. Não é recomendado fazer lavagem gástrica e nem provocar vômito, devido à presença das microagulhas, as ráfides. Em casos mais graves, podem ser administrados corticosteróides (SCHVARTSMAN, 1992; SIMÕES, 2004).

Quando ocorrem lesões oculares recomenda-se a lavagem demorada com água corrente e aplicação de colírios antissépticos, ou corticosteróides, por via sistêmica. Já em casos que envolvem o contato dermal, ocular e a ingestão por via oral da planta, ou seja, uma intoxicação de grande gravidade, a prescrição de emergência para o tratamento envolve simultâneas injeções de adrenalina, anti-histamínicos e corticosteróides, junto de ventilação artificial e suporte parenteral (DIP *et al.*, 2004; SCHVARTSMAN, 1992).

O tratamento dermal envolve terapia de suporte, que teoricamente suprime a reação ao suco da planta, ou seja, um tratamento que vai ajudar e amenizar a dor e também o inchaço do paciente, assim deve-se utilizar blocos de gelo no local da ferida e administrar medicamentos para dor que são os analgésicos, único tratamento nos casos suaves, que são a maioria (CUMPSTON *et al.*, 2003).

## **Medidas de Prevenção**

Os centros regionais de informações toxicológicas podem beneficiar a população disponibilizando uma equipe de funcionários para prestar informações de prevenção e educação com relação a plantas venenosas. Sendo assim, é de grande importância, a divulgação, através dos meios de comunicação e pelos centros de informações toxicológicas, das espécies de plantas mais comuns e os cuidados de primeiros socorros em casos de acidentes, para diminuir a ocorrência de problemas com plantas tóxicas (KRENZELOK *et al.*, 2002; SCHVARTSMAN, 1992).

Não existem regras práticas seguras para se distinguir plantas comestíveis das venenosas, no entanto a FUNDAÇÃO INSTITUTO OSWALDO CRUZ, *on line*, 2009 recomenda algumas medidas que podem prevenir e/ou evitar a intoxicação por plantas de uma maneira geral, entre as medidas destacam-se:

- Conhecer as plantas perigosas da região, residência, aspecto e pelo nome;
- Conservar plantas e sementes longe do alcance das crianças;
- Ensinar as crianças a não colocar nenhum objeto ou plantas na boca;
- Não comer plantas sem saber a procedência;
- Identificar a planta antes de comer seus frutos;

- Não preparar remédios ou chás caseiros com a planta, sem antes consultar um médico;
- O aquecimento ou cozimento, nem sempre destroem a substância tóxica;
- Evitar aspirar a fumaça de plantas que estão sendo queimadas;
- Tomar cuidado ao podar as plantas, pois algumas liberam látex que provoca irritação na pele e principalmente nos olhos;
- Usar luvas quando estiver lidando com plantas;
- Após contato com as plantas lavar bem as mãos;
- Quando se tratar de irritação da pele, lavar o local afetado com bastante água;
- Sempre que possível, guardar partes da planta para facilitar a identificação;
- Procurar logo orientação médica: no caso de intoxicação, o paciente deve ser levado imediatamente ao Pronto Socorro mais próximo e, sempre que possível, juntamente com a planta que o intoxicou.
- Em casos de dúvidas ligar para o Centro de Intoxicações de sua região;

Uma forma de reduzir os acidentes envolvendo plantas seria a elaboração de panfletos divulgando as plantas tóxicas com seu potencial tóxico, assim a população pode aumentar os cuidados em relação a elas. Além disso, é muito importante também a divulgação das mesmas em jornais, televisão e internet, visando diminuir a incidência de intoxicações (FUNDAÇÃO INSTITUTO OSWALDO CRUZ, *on line*, 2009).

## REFLEXÕES

O Brasil é um país que apresenta uma das maiores biodiversidades do mundo. O que pelo lado da ciência se apresenta como fonte de futuras descobertas no campo da saúde e da terapêutica, por outro lado nos coloca diante de espécies desconhecidas e muitas vezes com enorme potencial tóxico.

Essa falta de conhecimento em relação a muitas espécies vegetais faz com que uma grande variedade de plantas circule entre a população como ornamentais, tornando-se muitas vezes a maior causa de intoxicações acidentais, principalmente em crianças na primeira infância, que são, por instinto, muito curiosas tornando-as vulneráveis a esse tipo de acidente.

Entre as plantas mais utilizadas para ornamentação em ambientes interiores destaca-se a *Dieffenbachia sp*, conhecida popularmente como “comigo-ninguém-pode”, o qual apresenta um elevado grau de toxicidade e tem sido apontada como uma das plantas que mais causa intoxicação, segundo dados obtidos dos Centros de Informações e Controle de Intoxicações.

Os índices encontrados nos centros regionais de informações toxicológicas indicam a falta de conhecimento por parte da população dos riscos que algumas espécies vegetais representam e apontam para a necessidade de se realizar medidas preventivas e educativas para diminuir o índice de acidentes com plantas tóxicas. Nesse aspecto esses mesmos centros poderiam treinar e disponibilizar funcionários para prestar as corretas informações de prevenção e educação com relação a plantas venenosas, bem como utilizar-se dos diversos recursos de comunicação para divulgação dos trabalhos por eles realizados, visando a diminuição da incidência de intoxicações.

## BIBLIOGRAFIA

1. ALBUQUERQUE, J.M. **Plantas tóxicas no Jardim e no Campo**. Disponível em: < <http://www.infomídia.com.estudante> >. Acesso em: 10 jan. 2010.
2. BARG, D. G. **Plantas Tóxicas**. São Paulo, 2004. 24f. Monografia (Graduação em Metodologia Científica no curso de Fitoterapia no IBEHE/FACIS) – Faculdade de Ciências da Saúde de São Paulo.
3. CORAZZA, M. et al. Irritant contact dermatitis due to *Dieffenbachia spp*. **J Eur Academy Dermatol Venereology**, v.10, n.1, p.87-89, 1998.
4. CUMPSTON, K.L et al. Acute airway compromise after brief exposure to a *Dieffenbachia* plant. **J Emerg Med**, v.25, n.4, p.391-397, 2003.

5. DIP, E.C.; PEREIRA, N.A.; FERNANDES, P.D. Ability of eugenol to reduce tongue edema induced by *Dieffenbachia picta* Schott in mice. **Toxicol**, v.43, p. 729-735, 2004.
6. FUNDAÇÃO INSTITUTO OSWALDO CRUZ. Centro de Informação Científica e Tecnológica. **Sistema nacional de Informações Tóxico – Farmacológicas – SINITOX**. 2003. Disponível em: < <http://www.fiocruz.br/sinitox>> Acesso em 5 de janeiro de 2010.
7. FUNDAÇÃO INSTITUTO OSWALDO CRUZ. Centro de Informação Científica e Tecnológica. **Sistema Nacional de Informações Tóxico- Farmacológicas –SINITOX**. 2009. Disponível em: < [www.fiocruz.br/sinitox](http://www.fiocruz.br/sinitox)>. Acesso em 8 de janeiro de 2010..
8. GARDNER, D.G. Injury to the mucous membranes caused by the common houseplant, *Dieffenbachia*. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v.78, p.631-633, 1994.
9. HSUEH, K.F. et al. Ocular injuries from plant sap of genera *Euphorbia* and *Dieffenbachia*. **J Chinese Med Assoc**, v.67, p. 93-98, 2004.
10. KRENZELOK, E.P.; JACOBSEN, T.D. Plant exposures: a national profile of the most common plant genera. **Vet Human Toxicol**, v.39, p. 248-249, 1997.
11. KRENZELOK, E.P.; MRVOS, R.; JACOBSEN, T. D. Contrary to the literature, vomiting is not a common manifestation associated with plant exposures. **Vet Human Toxicol**, v. 44, p. 298-300, 2002.
12. LORETTI, A.P.; ILHA, M.R.S.; RIBEIRO, R.E.S. Accidental fatal poisoning of a dog by *Dieffenbachia picta* (Dumb cane). **Vet Human Toxicol**, v.45, p. 233-239, 2003.
13. OLER, J. R. L. **Comigo-ninguém-pode (*Dieffenbachia spp.*): Uma abordagem etnobotânica no município de Cananéia**. Instituto de Biociências, Departamento de Ecologia, Rio Claro-SP: USP, Brasil. Disponível em: <http://www.ambiente-augm.ufscar.br/uploads/A3-064.pdf>. Acesso em 13 de abril de 2010.
14. RIBEIRO, M. F. et al. Calogênese em *Dieffenbachia sp.*: Resposta aos reguladores de crescimento ANA e BAP. **Rev Bras Bio**, v.5, p. 51-53, 2007.
15. SANCHEZ-MORILLAS, L. Contact dermatitis due to *Dieffenbachia*. **Contact Derm**, v.53, n.3, p.172-173, 2005.
16. SILVA, I. G. R.; TAKEMURA, O. S. Aspectos de intoxicações por *Dieffenbachia ssp* (comigo-ninguém-pode) – Araceae. **Rev Ci méd biol**, v.5, n.2, p.151-159, 2006.
17. SIMÕES, C. M. O. et al. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5 ed. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da UFRGS/ Editora da UFSC, 2004.
18. SCHVARTSMAN, S. **Plantas venenosas e animais peçonhentos**. 2 ed. São Paulo: Sarvier, 1992.
19. TEIXEIRA, S.P.; MARSOLA, S.J.; FERREIRA, L.S. Anatomia dos órgãos vegetativos de *Dieffenbachia picta* Schott(Araceae) com ênfase na distribuição de cristais, laticíferos e grãos de amido. **Rev Bras Farmacog**, v. 16, p. 664-670, 2006.
20. WILKERSON, R.; NORTHINGTON, L.; FISHER, W. Ingestion of toxic substances by infants and children: what we don't know can hurt. **Crit Care Nur**, v.25, n.4, p.35-44, 2005.

**GINÁSTICA LABORAL: UM ESTUDO DE REVISÃO****LABOR GYMNASTICS: THE REVIEW STUDY**

FERNANDA FIGUEIREDO ZANETTE. Acadêmica do Curso de Licenciatura em Educação Física da Faculdade INGÁ.

ANDERSON DA SILVA HONORATO. Mestre em Ciências da Saúde pela UEM, Professor da Faculdade INGÁ e Faculdade Integrado de Campo Mourão.

**Endereço para correspondência:** Anderson da Silva Honorato. Rua Ivaí, 1107 Apt° 402, Bloco 03, CEP: 87005-270, Maringá, Paraná, Brasil. [ahonorato@bol.com.br](mailto:ahonorato@bol.com.br)

**RESUMO**

A Ginástica Laboral é uma prática voluntária de atividades físicas leve e de curta duração, pode ser realizada antes do início das atividades de trabalho, durante ou após o expediente. São realizados exercício físicos dentro do próprio local de trabalho durante á jornada diária, por meio de exercícios específicos, sendo um meio de prevenção ou de amenizar as doenças ocupacionais como Lesões por Esforços Repetitivos (L.E.R) e Distúrbios Osteomusculares Relacionados ao Trabalho (D.O.R.T), estresse e depressões, promovendo o bem estar individual e coletivos. Os benefícios da Ginástica Laboral promovem adaptações fisiológicas, melhorando a flexibilidade, força, coordenação, ritmo, agilidade, na parte psicológica, melhorando auto-estima, diminuindo o estresse, aumentando a concentração, na parte social, favorece o relacionamento social e o trabalho em equipe. A Ginástica Laboral é um meio de valorizar e incentivar a prática de atividades físicas como instrumento de promoção da saúde e do desempenho profissional, dessa forma diminuir o sedentarismo, controle de estresse e da melhoria da qualidade de vida, aumentando o desempenho profissional, pessoal e social. O estudo tem por objetivo compilar textos quanto à história da Ginástica Laboral, seus benefícios para os funcionários e empresa.

**PALAVRAS-CHAVE:** Ginástica Laboral. Atividades Físicas. Benefícios.

**ABSTRACT**

The Labor Gymnastics is a voluntary practice of physical activities mild and of short duration, can be made before the commencement of work activities, during or after work. Physical exercise are conducted within the workplace during the workday, through specific exercises, as a means to prevent or mitigate occupational diseases like repetitive strain injury (RSI) and Work-Related Musculoskeletal Disorders (MSDs) stress and depression, promoting the well being of individuals and collectives. The Benefits of Workplace Exercise promotes physiological adaptations, improving flexibility, strength, coordination, speed, agility, in part psychological, improving self-esteem, reducing stress, increasing concentration in the social, promotes social interaction and teamwork . The Labor Gymnastics is a means to enhance and

encourage physical activity as a means of promoting health and work performance, thereby decreasing sedentary lifestyle, stress management and improving the quality of life, increasing job performance, personal and social. The study aims to compile texts about the history of Labor Gymnastics, its benefits for employees and company.

**KEYWORDS:** Labor Gymnastics. Physical Activities. Benefits.

## INTRODUÇÃO

A Ginástica Laboral (GL) pode ser entendida, de acordo com o que diz Lima (2005), como um conjunto de práticas físicas, elaborados de acordo com o tipo de trabalho realizado na empresa, com o objetivo de compensar as estruturas mais utilizadas no trabalho e ativar as que não são requeridas, relaxando-as.

Para Dias (1994), a Ginástica Laboral Compensatória (GLC), e a Ginástica Laboral Preparatória (GLP) consistem em exercícios específicos, realizados no próprio local de trabalho, atuando de forma preventiva e terapêutica. A ginástica Laboral não sobrecarrega e não leva o funcionário ao cansaço porque é leve e de curta duração, com isso, espera-se prevenir a fadiga muscular, diminuir o índice de acidentes do trabalho, corrigir vícios posturais, aumentando a disposição do funcionário no início e no retorno do trabalho e prevenir as doenças por traumas acumulativos.

Segundo Silva Neto (2000), a GL é a prática voluntária de atividades físicas realizadas pelos trabalhadores coletivamente dentro do próprio local de trabalho durante sua jornada diária que, por meio de exercícios específicos, tem como meta prevenir e/ou amenizar as doenças decorrentes da atividade que desempenha.

Lima *et al.* (2004) define a Ginástica Laboral com abordagem ergonômica: a prática de exercício físico realizada coletivamente durante a jornada de trabalho, prescrita de acordo com a função exercida pelo trabalhador – tendo como finalidade a prevenção de doenças ocupacionais e promovendo o bem-estar individual por intermédio da consciência corporal: conhecer, respeitar, amar e estimular o seu próprio corpo.

Para Fontes (2001), a Ginástica Laboral é uma atividade física diária, realizada no local de trabalho com exercícios de compensação para movimentos repetidos, para ausência de movimentos e para postura incorretas no local de trabalho.

Dessa Forma, Leite (1995) define ginástica laboral como atividade física praticada no local de trabalho de forma voluntária e coletiva pelos funcionários na hora do expediente. Praticada com intervalos de cinco a dez minutos diários com o objetivo de proporcionar ao funcionário uma melhor utilização de sua capacidade funcional através de exercícios de alongamento, de prevenção de lesões ocupacionais e dinâmicas de recreação.

Segundo Pereira (2001), a ginástica laboral preparatória constitui-se em uma série de exercícios que prepara o indivíduo para o trabalho de velocidade, força ou resistência. Ocorrem geralmente antes da jornada de trabalho, de forma coletiva, atuando na prevenção, ou seja, aquecendo a musculatura e as articulações que serão utilizadas e despertando o funcionário para o trabalho, prevenindo acidentes, distensões musculares e doenças ocupacionais.

De acordo com Duarte (2000) se pode considerar a ginástica laboral como um meio de prevenção para as doenças ocupacionais como LER/ DORT, estresse e depressões assim como forma de sociabilizar os funcionários para que, os mesmos tenham uma convivência prazerosa, uma auto-estima elevada e um autoconhecimento maior.

Militão (2001) ressalta que um dos problemas que mais tem afetado as empresas são os distúrbios na saúde dos trabalhadores, na maioria das vezes ocasionados devido a uma organização do trabalho que envolve tarefas repetitivas, pressão constante por produtividade, jornada prolongada, além de tarefas fragmentadas, monótonas, que reprimem o



funcionamento mental do trabalhador. Esses distúrbios trazem como consequência, para os empresários, onerosas despesas com assistência médica e pagamento de seguros e, para os trabalhadores, sofrimento e queixas de dores.

No entanto, levando em consideração os aspectos mencionados e com base no exposto, este estudo tem por objetivo compilar textos quanto à história da GL, seus benefícios para os funcionários e para a empresa.

### **Como tudo começou**

A modalidade surgiu como forma de prevenção contra os problemas causados pelas lesões de esforço repetitivo (L.E.R.) e demais distúrbios osteomusculares relacionados ao trabalho (D.O.R.T.).

O primeiro vestígio desta idéia vem da Polônia e no Japão, datado de 1925 com o nome "GINÁSTICA DE PAUSA". Anos depois, surgiu na Holanda e na Rússia. Na década de 60, atingiu outros países da Europa e principalmente o Japão, onde ocorreu a consolidação e a obrigatoriedade da GLC - Ginástica Laboral Compensatória. No Brasil, a semente brotou em 1973, na Escola de Educação FEEVALE com um projeto de Educação Física Compensatória e Recreação no qual a escola estabelecia uma proposta de exercícios baseados em análises biomecânicas. (MARCHESINI, 2001).

Em 1978, a FEEVALE, juntamente com o SESI (Serviço Social da Indústria), elaborou e implantou um projeto denominado "Ginástica Laboral Compensatória", envolvendo cinco empresas do Vale dos Sinos no Rio Grande do Sul, o projeto tinha caráter experimental e visava aprofundar estudos nesta área. Alguns dos resultados referidos quanto às experiências com ginástica laboral compensatória no Vale dos Sinos são: aumento da integração entre os grupos participantes, bem como de suas condições de relacionamento interpessoal positivo. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1990 apud CAÑETE, 2001).

Segundo Cañete (2001), após a experiência já citada no Vale dos Sinos, a Ginástica Laboral (G.L.) caiu no esquecimento por um longo período, e somente no início da década de 90, a ginástica começou a ser retomada, ressurgindo com força total mais especificamente nos últimos cinco anos.

Atualmente, não se continua competitiva no mercado a empresa que não se volta à qualidade de vida de seus funcionários, visto que a produtividade é diretamente proporcional à saúde do indivíduo. E é no âmbito de se promover saúde mental, amenizando o estresse, e física, combatendo os males como sedentarismo e esforços repetitivos que a tecnologia proporciona, é que a ginástica laboral tem sido uma importante alavanca nesse processo. (PAGLIARI, 2002).

### **Lesão por Esforços Repetitivos (L.E.R.) e Distúrbios Osteomusculares Relacionados ao Trabalho (D.O.R.T.)**

Distúrbios Osteomusculares relacionados ao trabalho (D.O.R.T.) ou Lesões por esforços repetitivos (L.E.R.) são termos origem ocupacional decorrentes de distúrbios funcionais e/ou orgânicos que resulta em fadiga localizada nos nervos, músculos, tendões, sinóvias, fâscias e ligamentos. (GARBIM *et al.*, 1998)

Atualmente o conceito de L.E.R. e D.O.R.T. refere-se a um fenômeno relacionado ao trabalho caracterizado pela ocorrência de vários sintomas, tais como dor, parestesia, sensação de peso. (INSS, 1998). Acrescentando o uso inadequado, excessivo e repetitivo do sistema músculo-esquelético causados por diversos tipos de pressão existente no trabalho, que afetam as pessoas tanto física quanto psicologicamente. (ZILLI, 2002; BUSCHINELLI, 1993).

L.E.R. e D.O.R.T. são doenças causadas pelo desgaste de estrutura do sistema músculo-esquelético que atingem várias categorias profissionais diferentemente do que

ocorrem com doenças não ocupacionais. As doenças relacionadas ao trabalho têm implicações legais que atingem a vida dos pacientes. O seu reconhecimento é regido por normas e legislações específicas, a fim de garantir a saúde e os direitos do trabalhador. (GALAFASSI, 1998).

A W.C.A. (2001), contribui e nos fala que a doença leva um certo tempo para se manifestar no sujeito e que a patologia pode ser dividida em estágios, conforme os sintomas específicos. Ele classifica a DORT/LER em:

**Estágio 1** – Dor e cansaço nos membros superiores durante o turno de trabalho com melhora aos finais de semana. O portador deste estágio pode referir ainda, desconforto no membro afetado, dor espontânea localizada nos membros superiores ou cintura escapular, às vezes com pontadas que aparecem esporadicamente durante a jornada de trabalho.

**Estágio 2** – Dores constantes, sensações de cansaço persistente e distúrbios do sono com a incapacidade para certas funções simples do trabalho. Segundo o autor neste estágio, a dor é mais persistente e contínua mesmo após o labor. Aparecendo durante a jornada de trabalho de forma intermitente, sendo tolerável e permitindo o desempenho de suas funções laborais, porém com redução de sua produtividade. A dor neste estágio seria acompanhada de parestesia e calor, além de leves distúrbios de sensibilidade na região afetada.

**Estágio 3** – Dores, fadiga e fraqueza persistentes. Distúrbios do sono e presença de sinais em exames físicos. O repouso segundo o autor só aumentaria a intensidade da dor. Neste estágio ocorrem a perda da força muscular e parestesias. Existe grande queda de produtividade acompanhada dos sinais clínicos como edema constante e hipertonia muscular constante.

**Estágio 4** – Dores intensas, contínuas e insuportáveis. Neste último estágio existe a perda de força muscular conjugada com a perda dos movimentos. As atrofia dos dedos seriam as primeiras evidências do estágio, sendo que são comuns ainda neste estágio, as alterações psicológicas seguidas de quadros de depressão, ansiedade e angústia.

Ainda segundo Sato (1993), a DOR/LER seria um processo de degradação cumulativa ao decorrer de dias, meses e até anos para se manifestar, onde seria indicado a inclusão de alguma ginástica laborativa bem como a observação da ergonomia, para evitar alguma das patologias acima citadas.

## **Tipos de Ginástica Laboral**

Dentro de um programa de Ginástica Laboral as atividades são divididas e denominadas da seguinte forma: Zilli (2000) Marchesini, (2002) há três tipos de ginástica laborativa:

**Ginástica preparatória:** Com duração geralmente de 5 a 10 minutos é realizada antes da jornada de trabalho e tem como objetivo principal preparar o indivíduo para o início das atividades laborais, aquecendo os grupos musculares que serão solicitados nas suas tarefas e despertando-os para que se sintam mais dispostos ao iniciar o trabalho.

**Ginástica compensatória:** Com duração geralmente de 10 minutos, praticada durante o expediente e tem como objetivo aliviar as tensões, fortalecer os músculos, interromper a repetitividade imposta aos grupos musculares durante o trabalho além de compensar tais esforços evitando a fadiga excessiva e conseqüentes distúrbios.

**Ginástica de relaxamento:** Com duração geralmente de 10 minutos, baseada em exercícios de alongamento realizados após o expediente, com o objetivo de oxigenar as estruturas musculares envolvidas na tarefa diária, evitando o acúmulo de ácido láctico e prevenindo as possíveis instalações de lesões, proporcionando o relaxamento muscular e mental aos trabalhadores.

Antes do início das atividades de trabalho, tem como objetivo principal preparar o indivíduo para o início das atividades laborais, aquecendo os grupos musculares que serão solicitados nas suas tarefas e despertando-os para que se sintam mais dispostos. Durante tem como objetivo aliviar as tensões, fortalecer os músculos, interromper a

repetitividade imposta aos grupos musculares durante o trabalho além de compensar tais esforços evitando a fadiga excessiva e consequentes distúrbios. E após o expediente de trabalho, e tem como objetivo proporcionar o relaxamento muscular e mental dos trabalhadores.

### **Benefícios da Ginástica Laboral**

Os benefícios da ginástica laboral para os funcionários segundo Militão (2001) são: a melhora da auto-imagem, redução das dores, redução do estresse e alívio das tensões, melhoria do relacionamento interpessoal, aumento a resistência da fadiga central e periférica, aumento da disposição e motivação para o trabalho, melhoria da saúde física, mental e espiritual.

Faz-se claramente necessário que as capacidades físicas e mentais do indivíduo estejam equilibradas para que ele possa desenvolver-se com o máximo rendimento em todos os sentidos com atenção, agilidade e urgência, qualidade, trabalho em equipe, produção, satisfação de clientes e motivação.

É esse equilíbrio das capacidades de seus funcionários, advindo da melhora na qualidade de vida, a que as empresas visam quando implantam os programas de ginástica laboral. (MARCHESINI, 2001).

Os programas promovem a saúde mental, física e social do indivíduo. Alguns de seus benefícios, segundo Pagliari (2002) e Castilho (2001) estão listados a seguir:

#### **Benefícios Orgânicos**

- Possibilita melhor utilização das estruturas osteo-mio-articulares, como maior eficiência e menor gasto energético por movimento especificam;
- Promove o combate e prevenção das doenças profissionais;
- Promove o combate e prevenção do sedentarismo, estresse, depressão, ansiedade;
- Melhora da flexibilidade, força, coordenação, ritmo, agilidade e a resistência, promovendo uma maior mobilidade e melhor postura;
- Promove a sensação de disposição e bem estar para a jornada de trabalho;
- Redução da sensação de fadiga no final da jornada;
- Contribui para a promoção da saúde e da qualidade de vida do trabalhador;
- Propicia através da realização dos exercícios características preparatórias, compensatórias e relaxantes no corpo humano.

Bem como os principais benefícios fisiológicos relacionados ao exercício sobre o sistema cardíaco, respiratório, esquelético, entre outros bem documentados nas evidências científicas

#### **Benefícios Psicológicos**

Mudança de rotina e diminui o estresse, aumentando a capacidade de concentração e outros como:

- Motivação por novas rotinas;
- Melhora do equilíbrio biopsicológico;
- Melhora da auto-estima e da auto-imagem;
- Desenvolvimento da consciência corporal;
- Combate as tensões emocionais;
- Melhora da atenção e concentração as atividades desempenhadas;

Parte Social que servem para despertar o surgimento de novas lideranças; favorecem o contato pessoal e a integração social e melhora do relacionamento são elas:

#### **Benefícios Sociais**

- Favorece o relacionamento social e trabalho em equipe;
- Melhoria das relações Interpessoais e Empresarias;
- Redução dos gastos com afastamento e substituição de pessoal;
- Diminuição de queixas, afastamentos médicos, acidente e lesões;

- Melhoria da imagem da instituição junto aos empregados e a sociedade;
- Maior produtividade;

## **Qualidade de Vida**

Segundo Fleck *et al.* (1999) o termo qualidade de vida (QV) teve seu início pelo então presidente dos Estados Unidos no ano de 1964 Lyndon Johnson, quando este declarou que “os objetivos não podem ser medidos através dos balanços dos bancos. Eles só podem ser medidos através da QV que proporcionam as pessoas”.

A QV foi definida pelo Grupo de Qualidade de Vida da Organização Mundial da Saúde como “a percepção do indivíduo de sua posição na vida, no contexto da cultura e sistemas de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações” (OMS, 1994).

Barros (1999) confirma a multiplicidade do tema quando afirma que “a expressão Qualidade de Vida não resume um significado restrito, ao contrário, atualmente vem sendo amplamente empregado. Seja para designar aspectos relacionados às condições de saúde, trabalho e moradia ou para refletir questões mais subjetivas como bem-estar, auto-estima e grau de satisfação”.

Minayo *et al.* (2000) aponta que a QV relaciona-se a satisfação das necessidades mais elementares da vida humana como: alimentação, direito a água potável, habitação, trabalho, educação, saúde e lazer; elementos materiais que se relacionam ao conforto bem-estar, realização individual e coletiva.

Para Nahas (2001) o conceito de qualidade de vida é diferente de pessoa para pessoa e tende a mudar ao longo da vida de cada um. Existe porém, consenso em torno da idéia de que são múltiplos os fatores que determinam a qualidade de vida de pessoas ou comunidades. A combinação desses fatores que moldam e diferenciam o cotidiano do ser humano, resulta numa rede de fenômenos e situações que abstratamente, pode ser chamado de qualidade de vida. Em geral, associam-se a essa expressão fatores como: estado saúde, longevidade, satisfação, prazer e até espiritualidade. Num sentido mais amplo qualidade de vida pode ser uma medida da própria dignidade humana, pois pressupõe o atendimento das necessidades humanas fundamentais. Os conceitos propostos inicialmente sobre a qualidade de vida enfatizavam os aspectos materiais, como bens adquiridos, salário e sucesso profissional.

Falar em QV é pensar no caminho da longevidade, sendo seu elemento chave, além de suprir necessidades básicas, melhorar seu estilo de vida, tendo hábitos saudáveis, realizando atividade física, tendo relacionamentos estáveis e duradouros, dieta saudável, pois só assim teremos adultos saudáveis hoje e idosos amanhã. (GUISELINI, 1996).

Para Nahas (2001), existem fatores positivos e negativos no nosso estilo de vida que comprovadamente afetam nossa saúde e bem-estar, a curto ou longo prazo. Principalmente a partir da meia idade (40-60 anos), a mobilidade, a autonomia e a qualidade de vida das pessoas estão diretamente associadas aos fatores do estilo de vida, como os mencionados abaixo na figura do Pentágulo do Bem Estar.



**Figura 1.** Pentáculo do Bem-Estar

- a) **Nutrição:** procurar manter uma dieta equilibrada e variada, distribuída em pelo menos 5 refeições diárias, com baixa quantidade de gordura e açúcares, privilegiando a ingestão de frutas e verduras;
- b) **Atividade Física:** realizar no mínimo 30 minutos de atividade física diária, cinco ou mais dias por semana, podendo esta atividade ser moderada ou intensa. Essa quantidade de atividade física é o mínimo para uma pessoa não ser considerada como sedentária. Também é importante que a atividade desenvolvida proporcione trabalhar a força e o alongamento muscular;
- c) **Comportamento Preventivo:** acompanhar e se necessário controlar a pressão arterial e o colesterol, evitando o consumo de álcool e também o hábito de fumar. Respeitar as normas de trânsito e o dirigir com segurança;
- d) **Relacionamentos:** procurar cultivar amizades e relacionamentos que lhe traga satisfação. Aproveitar os momentos de lazer para encontrar amigos, realizar atividades esportivas e participar de associações ou entidades sociais, sentindo-se útil na comunidade;
- e) **Controle do Stress:** Reservar um tempo todos os dias para relaxar, equilibrando o tempo entre trabalho e lazer. Procurar manter o controle nos contratempos diários.

### **Qualidade de Vida no Trabalho**

O tema “Qualidade de Vida no Trabalho” – QVT foi representado inicialmente pela busca de satisfação do trabalhador e pela tentativa de redução do esforço físico no trabalho. A partir dos séculos XVIII e XIX as condições de trabalho passaram a ser estudado de forma científica, primeiramente pelos economistas liberais Adam Smith, Malthus, depois pelos teóricos da Administração Científica, Frederick Taylor e Henri Fayol, seguido por Elton Mayo da Escola de Relações Humanas. (SAMPAIO, 1999).

Apesar de tais estudos levantarem a questão, a expressão Qualidade de Vida no Trabalho só apareceu na literatura no início do século XX, na Inglaterra. (RODRIGUES, 1994; SAMPAIO, 1999).

A qualidade de vida do trabalhador tem sido uma preocupação do homem desde o início de sua existência. Exemplo disto é a busca do aprimoramento dos instrumentos primitivos e da melhoria das condições de trabalho (MERINO, 2000 apud COLOMBO, 2003). Chaves (2001) complementa que a qualidade de vida no trabalho abrange a relação trabalho, trabalhadores e organizações, com base em métodos de administração e seus reflexos na motivação dos trabalhadores e, ainda, no desempenho da organização do trabalho.

A qualidade de vida no trabalho (QVT) é o conjunto das ações de uma empresa que envolve a implantação de melhorias e inovações gerenciais e tecnológicas no ambiente de trabalho. (FRANÇA, 1997).

Segundo Rodrigues (1994) a Qualidade de Vida do Trabalho tem diferentes conotações, sendo a mais objetiva e clara, facilitar e satisfazer as necessidades dos trabalhadores no desenvolver de suas atividades.

Feigenbaum (1994) entende que QVT é baseada no princípio, onde o comprometimento com a qualidade ocorre de forma mais natural nos ambientes em que os colaboradores se encontram intrinsecamente envolvidos nas decisões que influenciam diretamente suas atuações.

Fernandes (1996) conceitua QVT como a gestão dinâmica e contingencial de fatores físicos, tecnológicos e sociopsicológicos que afetam a cultura e renovam o clima organizacional, refletindo-se no bem-estar do colaborador e na produtividade das empresas. A QVT deve ser considerada como uma gestão dinâmica porque as organizações e as pessoas mudam constantemente; e é contingencial porque depende da realidade de cada empresa no contexto em que está inserida. Além disso, pouco resolve atender-se apenas para fatores físicos, pois aspectos sociológicos e psicológicos interferem igualmente na satisfação dos indivíduos em situação de trabalho; sem deixar de considerar os aspectos tecnológicos da organização do próprio trabalho, que, em conjunto, afetam a cultura e interferem no clima organizacional com reflexos na produtividade e na satisfação dos colaboradores.

Na visão de Couto (1987), QVT é vista como um programa que visa facilitar e satisfazer as necessidades do trabalhador ao desenvolver suas atividades na organização, tendo como idéia básica o fato de que as pessoas são mais produtivas quanto mais estiverem satisfeitas e envolvidas com o próprio trabalho.

A adoção de programas de qualidade de vida e promoção da saúde proporcionaria ao indivíduo maior resistência ao estresse, maior estabilidade emocional, maior motivação, maior eficiência no trabalho melhor auto-imagem e melhor relacionamento. Por outro lado, as empresas seriam beneficiadas com uma força de trabalho mais saudável, menor absenteísmo/rotatividade, menor número de acidentes, menor custo de saúde assistencial, maior produtividade, melhor imagem e, por último, um melhor ambiente de trabalho (SILVA & MARCHI, 1997 apud VASCONCELOS, 2001).

## **REFLEXÃO**

A Ginástica Laboral é uma atividade física especificamente para tratar e prevenir problemas de saúde geral nos trabalhadores, utilizada também para promover o melhor desempenho, a melhoria da produtividade, bem como a redução dos acidentes de trabalho, incluindo-se as doenças ocupacionais como Lesões por Esforços Repetitivos (L.E.R) e Distúrbios Osteomusculares Relacionados ao Trabalho (D.O.R.T), refletindo sobre tudo isso, de forma positiva, nos resultados, na lucratividade das empresas e na qualidade de vida dos trabalhadores.

Além de exercícios físicos, a ginástica laboral consiste em alongamentos, relaxamento muscular e flexibilidade das articulações. Apesar da prática da ginástica laboral ser coletiva, ela é moldada de acordo com a função exercida pelo trabalhador. Contribui para o benefícios físicos, a prática voluntária da ginástica laboral proporciona ganhos psicológicos, diminuição do estresse e aumento no poder de concentração, motivação e moral dos trabalhadores.

A ginástica laboral também pode trazer benefícios econômicos diretos para as empresas ao diminuir o afastamento e elevar a produtividade dos empregados.

## BIBLIOGRAFIA

1. BARROS, M. V. G. **Atividades físicas no lazer e outros comportamentos relacionados à saúde dos trabalhadores da Indústria no Estado de Santa Catarina, Brasil**. Florianópolis, 1999. 131f. Dissertação (Mestrado em Educação Física) – Universidade Federal de Santa Catarina.
2. BUSCHINELLI, J.T.P. **Epidemiologia das doenças profissionais registradas no Brasil na década de 80**. Dissertação de mestrado – Faculdade de Saúde Pública da USP, São Paulo.
3. CANETE, I. **Humanização: desafio da empresa moderna: a ginástica laboral como um caminho**. 2 ed. São Paulo: Ícone, 2001.
4. CASTILHO, W. C. **Ginástica Laboral Compensatória**. 2001. 88 f. Monografia (Graduação em Educação Física) – Universidade Estadual de Maringá, Maringá, 2001.
5. CHAVES, L. F. **Fatores humanos e organizacionais do trabalho**. Porto Alegre: UFRGS/PPGEP, 2001. 48-52 p.
6. COLOMBO, C. M. **A influência da ginástica laboral no relacionamento interpessoal e no incentivo à prática de atividade física**. 2003. 23 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Fisioterapia) - Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel, 2003.
7. COUTO, H. A. **Stress e qualidade de vida dos executivos**. Rio de Janeiro: COP, 1987. 8. DIAS, M. F. M. **Ginástica Laboral**. **Proteção**, v.6, n.29, maio, 1994. p.24-25.
9. FONSECA, G. **Lesões por esforços repetitivos: o grande desafio para o ortopedista ocupacional**. Revista Brasileira de Saúde Ocupacional. v.74, n.1/2. Jan./Fev. 1998.
10. DUARTE, M. F. **Efeitos da ginástica laboral em servidores da Reitoria da UFSC**. In: Revista Brasileira de Ciência e Movimento, Brasília, v.8,n.4, p.07-13, set. 2000.
11. FEIGENBAUM, A. V. **Controle de qualidade total**. 40.ed. São Paulo: Makron Books, 1994. v.1 e v.2.
12. FERNANDES, Eda C. **Qualidade de vida no trabalho: como medir para melhorar**. 2.ed. Salvador: Casa da Qualidade Edit. Ltda., 1996.
13. FONTES, Vida ativa para o novo milênio. **XXIV Simpósio Internacional de ciências do esporte**, outubro, 2001.
14. FRANÇA, A. C. L. Qualidade de vida no trabalho: conceitos, abordagens, inovações e desafios nas empresas brasileiras. **Revista brasileira de medicina psicossomática**. v. 1, n. 2,1997.
15. FLECK, M. P. A.; et. al. Desenvolvimento da versão em português do instrumento de avaliação da qualidade de vida da OMS (WHOQOL-100). **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 21, n.1, p.19-28, 1999.
16. GALAFASSI, M. C. **Medicina do trabalho**. 2. ed. São Paulo: Atlas, 1998.
17. GARBIM, AC. NEVES, IR. BATISTA, MB. **Etiologia do senso comum: as Lesões por esforços Repetitivos na visão dos portadores**. Cadernos de Psicologia Social do Trabalho, 1998; 1: 43-55.
18. GUISELINI, M. A. **Qualidade de vida**. 2. ed. São Paulo: Gente, 1996.
19. LIMA, V. **Ginástica Laboral: atividade física no ambiente de trabalho**. São Paulo: Phorte, 2004.
20. MARCHESINI, C. E. **A ginástica laboral e seus efeitos**. Revista Mackenzie (janeiro 2001). São Paulo: v. 2, n. 1.
21. MARCHESINI, Carlos Eduardo. **Revista Mackenzie** (jan. 2002). São Paulo, v. 2, n. 1, p. 33-46.
22. MENDES, Ricardo Alves; LEITE, Neiva. Implantação de um Programa de Ginástica Laboral. In: MENDES, Ricardo Alves; LEITE, Neiva. **Ginástica Laboral: princípios e aplicações práticas**. Barueri, SP: Manole, 2004. p.74- 76.
23. MILITÃO, A. G. **A influência da ginástica laboral para a saúde dos trabalhadores e sua relação com os profissionais que a orientam**. Florianópolis, 2001. Dissertação (Mestrado em Engenharia da Produção) – Programa de Pós-Graduação em Engenharia da Produção, Universidade Federal de Santa Catarina.
24. MINAYO, M. C. S.; HARTZ, Z. M. A.; BUSS, P. M. Qualidade de vida e saúde: um debate necessário. **Revista Ciência e Saúde Coletiva**, v. 5, n. 1, p. 7- 18, 2000.
25. NAHAS, M. V. **Atividade física, saúde e qualidade de vida: conceitos e sugestões para um estilo de vida ativo**. 2. ed. Londrina: Midiograf, 2001.
26. PAGLIARI, Paulo. **REVISTA CONSCIÊNCIA** (jul./dez. 2002). Palmas, Pr, v16, n. 2, p. 19-30.
27. PEREIRA, S do V. **Contribuição do programa de ginástica na empresa (SESISC) na mudança do estilo de vida dos participantes e na melhoria das relações interpessoais nas organizações**. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Produção) – Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Produção da Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2001.
28. RODRIGUES, M. V. C. **Qualidade de vida no trabalho**. 2 ed. Rio de Janeiro: Vozes, 1994.
29. SAMPAIO, J. R. **Qualidade de Vida, Saúde Mental e Psicologia Social: Estudos Contemporâneos II**. São Paulo: Casa do Psicólogo, 1999.
30. SATO, L. et al, 1993. Atividades em grupo com portadores de LER e achados sobre a dimensão psicossocial. **Revista Brasileira de Saúde Ocupacional**. São Paulo: FUNDACENTRO, v. 21, n. 79, p. 49-62, jul./set.
31. SILVA NETO, A. D. C. Stress Ocupacional: uma abordagem pessoal e empresarial. **Revista Brasileira de Educação Física**. n. 45. Mai./Jun. 2000.

32. THE WHOQOL GROUP. **The development of the World Health Organization quality of life assessment instrument (the WHOQOL)**. In: Orley J, Kuyken W, editors. Quality of life assessment international perspectives. Heidelberg: Springer Verlag, p.41-60, 1994.
33. VASCONCELOS, A. F. Qualidade de vida no trabalho: origem, evolução e perspectivas. **Caderno de pesquisas em administração**. v. 8, n.1, 2001.
34. WELLNESS COUNCILS OF AMERICA. **A dynamic incentive campaign step-by-step: walking your way to wellness**. Omaha (USA): WELCOA, 2001. 76 p.
35. ZILLI, C. M. **Ginástica Laboral e Cinesiologia: uma Tarefa Interdisciplinar com Ação Multiprofissional**. Curitiba: Lovise Ltda, 2002.



**PAPILOMAVIRUS HUMANO E A VACINA PROFILÁTICA****HUMAN PAPILLOMAVIRUS AND THE PROPHYLACTIC VACCINE**

CAMILA MINHOLI GALANA. Farmacêutica. Pós-Graduada em Farmacologia Clínica da Faculdade INGÁ

ROGÉRIO TIYO. Farmacêutico. Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Estadual de Maringá. Coordenador do Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade INGÁ

FERNANDA LAGO SPITZNER. Farmacêutica. Mestre em Análises Clínicas pela Universidade Estadual de Maringá. Docente dos Cursos Graduação em Farmácia e Biomedicina da Faculdade INGÁ

**Endereço para correspondência:** Camila Minholi Galana. Rua Milton Modesto, 1922, AP.01. CEP: 79750-000. Nova Andradina. Mato Grosso do Sul. [camilagalana@hotmail.com](mailto:camilagalana@hotmail.com)

**RESUMO**

O papilomavírus humano (HPV) é um vírus responsável por uma das mais comuns doenças sexualmente transmissíveis. Mais de 100 tipos de HPV já foram descobertos, sendo classificados de acordo com o seu DNA, risco oncogênico ou desenvolvimento após a infecção. Os de baixo risco oncogênico podem levar ao desenvolvimento de verrugas ou alterações benignas no colo do útero já, os de alto risco oncogênico quando não diagnosticados precocemente e indevidamente tratados, podem levar ao câncer. A transmissão do HPV ocorre através do contato direto da pele ou mucosas, porém, vários são os fatores que podem influenciar no desenvolvimento ou não do vírus como: comportamento sexual, tabagismo, doenças sexualmente transmissíveis associadas, contraceptivos orais, gravidez, nível sócio econômico e fatores imunológicos. Acredita-se que atualmente há cerca de 20 mil novos casos diagnosticados e 4 mil mortes anualmente. Com o objetivo de diminuir esses números, surgiram as vacinas terapêutica e profilática. A vacina terapêutica induz a imunidade celular e humoral. Já a profilática evita infecções futuras pelo HPV. Por ser pouco conhecida, a vacina ainda se encontra em fase de aprovação pela população. Desta forma o trabalho tem como objetivo, informar a respeito do vírus bem como, esclarecer à população e aos profissionais de saúde sobre o principal mecanismo de prevenção contra o HPV, a vacina profilática.

**PALAVRAS CHAVE:** Papilomavírus Humano. Vacina profilática. Carcinoma.

**ABSTRACT**

The human papillomavirus (HPV) is a virus responsible for one of the most common sexually transmitted disease. More than a hundred kind of HPV had already been discovered, being classified according its DNA echogenic risk or infection after the development. That one with low echogenic risk can take to the development of warts or benign alteration in the

uterine cervix, so that one with high echogenic risk when its not faster diagnosticated and wrong treated , can take to the cancer. The HPV transmission happen through the skin or mucosa direct contact, but, there are a lot of factors that can or can't influence on the virus development like: sexual behavior, tabagism, associated sexually transmitted diseases, oral contraceptives, pregnancy, social and economic levels and immunological factors. It's believable that nowadays there are almost 20 thousand new cases diagnosticated and 4 thousand die annually. With the objective of reduct these numbers, appeared the prophylactic and therapeutic vaccines. The therapeutic vaccine can take to the humoral and cellular immunity. So the prophylactic avoid future infections by the HPV. For it be less knowledge, the vaccine can still be find in accept period by the population. In this way, this work has the objective, to inform about the virus and make the population and the health professionals know, about the main anti-HPV prevention mechanism, the prophylactic vaccine.

**KEYWORDS:** Human papillomavirus. Prophylactic vaccine. Carcinome

### **Introdução**

O Papilomavírus Humano (HPV) é um vírus de dupla fita circular de DNA, envelopado com 72 capsômeros, pertencente à família Papilomaviridae. O HPV é classificado conforme o hospedeiro natural e subclassificado em subtipos de acordo com a subsequência de nucleotídeos do seu DNA.

Pode ser encontrado na célula hospedeira sob a forma epissomal, onde, seu material genético não se encontra integrado ao DNA celular ou, também pode se apresentar na forma integrada, ou seja, está ligado ao DNA da célula hospedeira.

O período de incubação do vírus é variável em que diversos fatores podem influenciar no desenvolvimento ou não de sintomatologias. Contudo, as maiorias das infecções causadas pelo HPV apresentam cura espontânea, pois em vários casos o sistema imune é capaz de eliminar o vírus. Quando isso não ocorre, as infecções podem evoluir para o processo carcinogênico. No intuito de diminuir o número de casos de cânceres e mortes causadas por este vírus, a tecnologia de recombinação genética permitiu o desenvolvimento de vacinas profiláticas e terapêuticas contra o HPV. A vacina profilática evita a infecção e as doenças associadas ao HPV, enquanto, a vacina terapêutica propicia à regressão das lesões pré-cancerosas e a remissão do câncer invasivo.

### **Papilomavírus Humano**

O papilomavírus humano (HPV) é um vírus pertencente à família Papilomaviridae, sendo responsável por uma das mais comuns doenças sexualmente transmissíveis. Apresentam tropismo por tecido epitelial e por mucosas causando assim, lesões. (CASTRO *et al.*, 2004; ALBRING *et al.*, 2006).

É um vírus icosaédrico, não envelopado, com 72 capsômeros. São pequenos e o diâmetro do seu capsídeo é de 55nm. O ácido nucléico do HPV é constituído por dupla fita circular, que possui 7900 pares de bases e seu peso molecular é de  $5,2 \times 10^6$  daltons. O DNA (ácido desoxirribonucléico) circular é dividido em três regiões: a região “early” que contém os genes E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7 e E8 responsáveis pela replicação viral que regula a atividade celular; região “late” que contém os genes L1 e L2 que codificam o capsídeo viral; região regulatória (“long control region” - LCR) que controla os elementos para transcrição e replicação. O DNA viral pode ser encontrado na forma epissomal ou integrado no hospedeiro. Na forma epissomal, é circular na célula do hospedeiro não se integrando ao DNA do mesmo já, quando o DNA viral é integrado, os vírions se integram ao genoma da célula hospedeira.

Para que isso ocorra, o DNA do vírus perde o gene E2 devido à linearização, entre a região E1 e L1 (ALBRING *et al.*, 2006; NICOLAU, 2002).

Atualmente, mais de 100 tipos de papilomavírus humano já foram descobertos. A classificação baseia-se na semelhança de seu DNA (ácido desoxirribonucléico), sendo assim, quando a semelhança entre os DNAs é menor que 50%, defini-se um novo tipo de HPV e atribuí-se um número a ele que é a ordem de sua descoberta. Caso, a semelhança seja maior que 50% o HPV é classificado como subtipo de um vírus já existente e quando a semelhança entre os DNAs está próxima a 100%, os vírus são designados como variantes do mesmo tipo. O HPV ainda pode ser classificado de acordo com a seqüência dos nucleotídeos E6, E7 e L1, assim, quando a diferença é maior que 10% são classificados como um novo tipo de HPV (SILVA *et al.*, 2004; STEBEN & FRANCO, 2007; TULIO *et al.*, 2007; CARVALHO *et al.*, 2010).

Outra classificação utilizada para o HPV é através do seu risco oncogênico. Os de alto risco (principalmente o tipo 16 e 18) são aqueles integrados ao genoma da célula hospedeira, sendo o principal fator para o desenvolvimento do câncer do colo uterino. HPV de risco oncogênico intermediário (31, 33, 35, 51, 52 e 58) são semelhantes ao de alto risco, porém, sua porcentagem no desenvolvimento do câncer é menor. Ainda, os de baixo risco oncogênico (6, 11, 42, 43 e 44) não se encontram integrados ao DNA da célula hospedeira e acometem o trato genital, joelhos, mãos, pés e face causando lesões conhecidas como verrugas (NICOLAU, 2002; SILVA *et al.*, 2004; CARVALHO *et al.*, 2010).

Depois que o vírus infecta as células pode então assumir três formas: na primeira, a infecção pode permanecer na forma latente onde, o vírus se encontra na forma episomal não manifestando alterações nos tecidos ou pode se tornar ativo por mecanismos desconhecidos como a queda da imunidade. A segunda evolução do vírus é a produção da infecção clínica ou subclínica onde o vírus se reproduz rapidamente liberando novas partículas virais que infectam outras células causando alterações nestas. A terceira evolução ocorre, quando o organismo consegue eliminá-lo através do sistema imune em um ou até dois anos (VERONESI, 2005).

O HPV é transmitido através da pele. A principal forma de transmissão é através da relação sexual onde o vírus penetra através de microtraumatismos causados durante a relação sexual. A contaminação pode ocorrer por auto ou heteroinoculação do vírus do HPV das verrugas comuns e das verrugas genitais (VERONESI, 2005).

Gestantes infectadas podem transmitir o vírus ao feto durante a gestação através da placenta ou no momento do parto devido ao contato com o trato genital contaminado. A transmissão também se dá através dos pêlos da região pubiana e perianal (NICOLAU, 2002).

Estudos também revelam a presença do vírus em superfícies de clínicas médicas, em banheiros e áreas de lazer que, provavelmente, foram contaminados por profissionais médicos através de mãos e luvas contaminadas (NICOLAU, 2002).

## **Fatores de Risco para Infecção por Papilomavírus Humano**

A maioria das infecções por HPV ocorre em pessoas com uma faixa etária de até 30 anos de idade. Além de, ser a idade em que ocorre o início das atividades sexuais, é na puberdade que a replicação celular e as substâncias presentes no meio cervical, devido à atividade biológica cervical, estão em máxima atividade. (NICOLAU, 2002; SILVA *et al.*, 2009).

A multiplicidade de parceiros ou a promiscuidade do parceiro sexual, também aumentam o risco de contaminação, pois a incidência do HPV é maior em pessoas que possuem mais de um parceiro sexual. (SILVA *et al.*, 2004; MEDEIROS *et al.*, 2005; ALBRING *et al.*, 2006).

O tabagismo influencia a oncogênese cervical através de dois mecanismos. No primeiro, há alteração da enzima citocromo P450 pelo tabaco, resultando em um processo

carcinogênico. Outro mecanismo é através da imunossupressão celular que o tabagismo ocasiona. Desta forma, a penetração do vírus e o desenvolvimento de doenças é facilitada. (MURTA *et al.*, 2001; PINTO & TULIO, 2002; SILVA *et al.*, 2009).

Doenças sexualmente transmissíveis associadas, também podem contribuir para o desenvolvimento de lesões malignas no colo uterino. Provavelmente, esta influência seja causada pelo aumento da umidade do meio vaginal (MURTA *et al.*, 2001; MEDEIROS *et al.*, 2005).

Muitos contraceptivos orais influenciam no desenvolvimento do câncer do colo uterino, pois hormônios encontrados nesse tipo de medicamento intensificam a expressão genética do HPV. Hormônios esteroidais, inibem a ação do gene p53 envolvidos na interrupção do ciclo celular e da apoptose. Além disso, usuárias deste método contraceptivo possuem uma maior liberdade sexual com seus parceiros aumentando assim, o risco de contaminação pelo HPV (PINTO & TULIO, 2002; ALBRING *et al.*, 2006).

A alta paridade é um fator de influência no desenvolvimento do HPV, principalmente, quando o primeiro parto ocorre antes dos 20 anos. Isto ocorre, devido à imunomodulação ou influências hormonais que ocorrem durante a gravidez (MURTA *et al.*, 2001).

O nível sócio econômico de um indivíduo muitas vezes, determina o padrão de higiene e o estado nutricional de uma pessoa. Quando inadequados aumentam o risco de contaminação pelo HPV (MEDEIROS *et al.*, 2005).

A imunossupressão e a imunodeficiência não é somente um fator de risco para a infecção pelo HPV e seu desenvolvimento neoplásico. Nesses indivíduos, os linfócitos T CD4 estão diminuídos, havendo uma maior prevalência das infecções pelo HPV latente. Pacientes HIV positivos, principalmente, os com AIDS, apresentam maior taxa de infecção e neoplasias relacionadas com o HPV, demonstrado através da doença cervical na mulher e patologia anal no homem (PINTO & TULIO, 2002).

## **Patogenia e Resposta Imunológica**

A defesa do organismo ocorre por imunidade inata e imunidade específica. Na primeira a resposta é dada logo após o contato com o agente estranho, porém ela protege o organismo temporariamente até o desenvolvimento da imunidade adquirida. A segunda é formada pela imunidade humoral e celular, sendo então, constituída de linfócitos B, T e células "natural killer". Os linfócitos B produzem anticorpos, os linfócitos T reconhecem e respondem ao antígeno associado à superfícies das células e as células "natural killer", são capazes de lisar células tumorais e células infectadas pelo vírus. As fases efetoras de ambas as imunidades são mediadas por hormônios denominados de citocinas (VERONESI, 2005).

O processo que estimula o reconhecimento do HPV pelo sistema imune é desconhecido. Porém, assim que esse sistema é estimulado, os macrófagos e monócitos liberam citocinas como, interferon alfa, beta e gama que atuam no ciclo celular diminuindo o crescimento dos queratinócitos infectados. Também, secretam várias interleucinas que atuam no reconhecimento viral (VERONESI, 2005).

As citocinas, também podem atuar como quimioatrativos, recrutando monócitos, macrófagos e células dendríticas para o local da infecção. A célula dendrítica ou célula de Langerhans são apresentadoras de antígeno, reconhecem o antígeno do HPV no interior da célula e o apresentam para linfócitos T indiferenciados. Assim, células T citotóxicas (CD8) HPV específicas são estimuladas, se multiplicam e se deslocam para o local da infecção onde, juntamente com as células "natural killer", destroem queratinócitos infectados pelo vírus. Os monócitos e macrófagos fagocitam os restos celulares, incluindo o DNA do HPV (VERONESI, 2005).

## Sintomatologia

Na maioria dos casos, a infecção pelo HPV é assintomática e regride espontaneamente sem tratamento. Contudo, indivíduos que adquirem determinados tipos de HPV podem desenvolver verrugas genitais ou alterações benignas no colo do útero. Já, quando se adquire os vírus de alto risco oncogênico, se não diagnosticados e devidamente tratados podem levar ao câncer, tornando-se uma infecção persistente (SILVA *et al.*, 2004; RUBIN *et al.*, 2006; STEBEN & FRANCO, 2007).

### Verrugas

Encontradas na pele e mucosas, as verrugas são proliferações benignas causadas por diversos tipos de HPV.

- Verrugas Vulgares: são pápulas elevadas com a superfície grosseira. São comumente encontradas no dorso das mãos e na face e em alguns casos nos joelhos de crianças. Podem estar solitárias ou agrupadas. São conhecidas como verrugas comuns e são causadas pelos HPV do tipo 2 e 4 (BOGLIOLO, 2000)

- Verrugas Plantares: são verrugas dolorosas com a superfície ceratótica, grosseira com capilares trombosados. Podem ser endofíticas, exofíticas, papilares, escamosas e epiteliais. Acometem o dorso do pé, principalmente em regiões que sofrem pressão como, calcanhar e metatarso. O HPV tipo 1 é o responsável por estas lesões (RUBIN *et al.*, 2006).

- Verrugas Planas: são pápulas achatadas com leve alongamento das cristas epidérmicas. Ocorrem principalmente na face e sua cor varia do vermelho até o cinza ou castanho. O HPV 3 e 10 são os envolvidos (RUBIN *et al.*, 2006).

- Condiloma Acuminado: é uma proliferação escamosa papilar, onde, geralmente há uma cobertura quase contínua de células paraqueratóticas. É transmitido sexualmente e acomete a região genital. Geralmente causado pelo HPV 6 e 11, entretanto, em casos onde encontra-se o HPV 16 e 18, o condiloma acuminado pode se tornar carcinogênico (BOGLIOLO, 2000).

- Papulose Bowenóide: são pápulas múltiplas acastanhadas. São histologicamente idênticas às células do carcinoma, pois se tornam acantóticas, ou seja, perdem a sua estratificação. Os núcleos são maiores, hipercromáticos, pleomórficos e dispostos em arranjos desordenados. São causadas pelos HPV 16 e 18, podem regredir ou evoluir para o câncer (RUBIN *et al.*, 2006).

### Carcinoma

No carcinoma causado pelo HPV, os genes do vírus estão integrados ao DNA da célula hospedeira. Após essa integração a oncoproteína E6, liga-se ao gene de supressão tumoral p53 facilitando sua degradação e assim, impede que este exerça sua função e consequentemente não há o reparo de algum defeito genético. Já o E7, se liga a forma subfosforilada da proteína de supressão tumoral pRB inativando-a não havendo assim, o controle da divisão celular (COTRAN *et al.*, 2000; RIVOIRE *et al.*, 2001).

O HPV é capaz de desenvolver carcinomas relacionados à região anogenital, ao útero e à mucosa oral. O câncer do colo do útero é o carcinoma mais comum relacionado ao HPV, sendo, um importante problema para a saúde pública. É precedido de uma série de modificações no epitélio, constituindo lesões pré-malignas (benignas) que podem evoluir lentamente para a forma invasiva causando, milhares de mortes entre mulheres (MEDEIROS *et al.*, 2005; NAKAGAWA *et al.*, 2010).

Já, no câncer peniano, o papilomavírus humano se encontra em 30 a 100% dos casos, sendo, uma doença rara em países desenvolvidos, porém, apresenta alta taxa de morbidade quando não tratado. (PECLAT *et al.*, 2005).

A colonização pelo HPV na mucosa oral ocorre através do sexo oral ou quando há auto-inoculação. O câncer oral pode se desenvolver em várias partes da boca como, língua

(o mais comum), palato, mucosa bucal, gengiva, lábios, tonsilas, úvula e assoalho da boca. (CASTRO *et al.*, 2004; PEREIRA *et al.*, 2010).

## **Epidemiologia**

O Instituto Nacional do Câncer, aponta o câncer do colo do útero como a terceira neoplasia maligna mais comum entre as mulheres brasileiras com cerca de 20 mil novos casos e 4 mil mortes anualmente. Em 2008 o câncer de colo uterino causou 4.812 mortes e em 2010 as estimativas de novos casos é de 18.430 mulheres (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER–INCA, 2010).

## **Vacina contra o vírus**

Através de estudos da tecnologia de recombinação genética conseguiu-se desenvolver duas vacinas contra o vírus do HPV, a vacina terapêutica e a profilática (NADAL & MANZIONE, 2006; DERCHAIN & SARIAN, 2007).

A vacina terapêutica estimula a imunidade celular e humoral evitando, a replicação do DNA viral integrado nas células e com isso, induz a regressão das lesões causadas pelo HPV. Atua, na proteína E2 que induz a parada do crescimento e a apoptose celular. Esta vacina, não é muito estudada, afinal, não mostra eficácia clínica constante em estudos realizados (NADAL & MANZIONE, 2006).

Ao contrário da vacina terapêutica, o investimento em pesquisas e testes é maior quando se trata da vacina profilática. Esta evita a infecção pelo HPV e as doenças por ele causadas. Atualmente, existem dois tipos de vacina profilática, a bivalente (contra os vírus 16 e 18) e a quadrivalente (contra os vírus 6, 11, 16, 18). São imunogênicas e estimulam a resposta humoral encontrada após a infecção natural (BRICKS, 2007).

## **Estrutura da vacina Profilática**

A vacina profilática constitui-se de “vírus like particle”, ou seja, possui proteínas do capsídeo viral (L1 e L2) que são semelhantes as do vírus, destituídas de DNA viral, porém, imunogênicas. Desta forma, a vacina mimetiza o vírus natural estimulando a produção de anticorpos (LINHARES & VILLA, 2006; NADAL & MANZIONE, 2006; BONNEZ, 2007).

A vacina bivalente, também conhecida como Cervarix®, apresenta em sua composição 20µg da proteína do HPV 16 e 20µg da proteína do HPV 18. Já, a vacina quadrivalente, ou Gardasil® é formada por 20µg da proteína do HPV 6, 40µg da proteína do HPV 11, 40µg da proteína do HPV 16 e 20µg da proteína do HPV 18. Ambas, são administradas em três doses de 0,5 ml da solução via intramuscular (músculo deltóide e vasto lateral da coxa). A segunda dose da Gardasil® é administrada 2 meses após a primeira, e a terceira dose 6 meses após o início do tratamento. Já, na Cervarix® a segunda dose ocorre após 1 mês do início do tratamento e a terceira é administrada 6 meses após a primeira (Quadro 1) (BONNEZ, 2007; CUTTS *et al.*, 2007; EINSTEIN, 2007).

## **Eficácia da vacina**

Estudos comprovam que a vacina é eficaz para indivíduos que não entraram em contato com o vírus do HPV, pois quando há lesões pré-existentes a vacina não apresenta resultado satisfatório (BONNEZ, 2007).

A resposta imunológica se inicia um mês após o início do tratamento, alcançando o seu pico sete meses após a terceira dose e declinando os níveis de anticorpos 2,5 anos após o término da vacinação. Na vacina quadrivalente a imunização é garantida durante cinco anos, com eficácia de 98 a 100%, prevenindo infecções persistentes em mulheres de 16 a 23 anos.

Na vacina bivalente o tempo estimado de anticorpos é de quatro anos e meio e sua eficácia pode chegar até 90,4%, porém, os anticorpos podem ser encontrados até 10 anos após sua imunização (AULT *et al.*, 2007)

Embora, as vacinas apresentem eficácia, o paciente deve ter conhecimento de que as vacinas não protegem contra doenças sexualmente transmissíveis causadas por outros vírus ou, causadas por um tipo de vírus de HPV que não está incluído na composição da vacina mesmo, estudos relataram evidências de que proteção cruzada pode ocorrer (VESPA, 2006).

### **Proteção Cruzada**

De acordo com a base genética do vírus, os tipos de HPV 16, 31, 33, 58 são classificados como pertencentes a uma mesma espécie, assim, como os tipos 18, 39, 45 e 59. Portanto, é comum encontrar em indivíduos que administraram Cervarix®, além de, anticorpos para o HPVs 16 e 18, a presença de anticorpos para os HPVs 31 e 45. Mesmos resultados são encontrados em pacientes vacinados com Gardasil® (BONNEZ, 2007).

### **Efeitos Adversos**

De acordo com pesquisas desenvolvidas, o relato de efeitos adversos sistêmicos de indivíduos tratados com a vacina profilática, é semelhante aos de indivíduos submetidos ao placebo. Em ambos os casos, as reações ocorreram em maior proporção 15 dias após a administração da primeira dose da vacina, onde os efeitos adversos observados são leves ou moderados. As principais reações relatadas são febre acima de 38°C, dor e edema. Menos de 0,1% dos indivíduos apresentaram broncoespasmo, gastroenterites, cefaléia, hipertensão e hemorragia vaginal (CUTTS, 2007; SHAW *et al.*, 2007).

### **Recomendações da Vacina**

- Indica-se administração antes do início da vida sexual, pois o indivíduo adquire imunidade contra os tipos de vírus que a vacina abrange. (DERCHAIN & SARIAN, 2007; NADAL & MANZIO, 2008).
- Caso a vacina não seja administrada no período adequado entre uma dose e outra, a série não deve ser reiniciada. As doses subsequentes devem ser administradas rapidamente com os intervalos recomendados (BOCCHINI *et al.*, 2008).
- A vacina contra o HPV não é recomendada para grávidas (SHAW *et al.*, 2007).
- Durante a amamentação, a vacinação também deve ser interrompida (SHAW *et al.*, 2007).
- A vacina quadrivalente e a vacina bivalente não protegem a paciente contra todos os tipos de HPV, portanto, o exame Papanicolau deve continuar sendo realizado com frequência. (DERCHAIN & SARIAN, 2007).
- A vacina para homens não é recomendada, pois não há dados que comprovem a eficácia e segurança desta. (BOCCHINI *et al.*, 2008; AULT & REISINGER, 2007).
- A vacina é contra-indicada em estados febris (sendo postergado até a resolução do quadro) e indivíduos com antecedentes de hipersensibilidade ao levedo, pois foi comprovado risco de anafilaxia nestes casos (NADAL & NADAL, 2008).

### **Custo Benefício**

Em 2005, os custos associados aos cuidados de saúde relacionados ao HPV foram avaliados em US\$2,25 a US\$ 4,6 bilhões de dólares anualmente. Essa comparação com outras

doenças sexualmente transmissíveis entre indivíduos de 15 a 24 anos demonstra que, o HPV se assemelha ao HIV em relação a custos médicos (STEBEN & FRANCO, 2007).

Apesar da administração da vacina ser o tratamento mais eficiente para reduzir o câncer cervical esse, ainda é limitado devido ao elevado custo. O preço de cada dose da vacina quadrivalente atualmente é de R\$ 400,00 e somente uma dose, não é eficaz. Devido a esse grande empecilho, é difícil a inclusão da vacina em programas de saúde. Há uma grande parceria entre diversas instituições e empresas que fabricam a vacina para que esta, se torne mais acessível à populações carentes (BRICKS, 2007).

## REFLEXÕES

A presença de infecções pelo Papilomavírus Humano (HPV) está associada ao desenvolvimento de verrugas e câncer de colo uterino, que atualmente, é a causa de muitos óbitos por todo o mundo. Para que haja a transmissão do vírus é necessário que os indivíduos, estejam predispostos a fatores de risco como início precoce da atividade sexual, promiscuidade sexual, entre outros.

Com o objetivo de diminuir a elevada prevalência da infecção causada pelo HPV, sugeriram as vacinas terapêutica e profilática. A vacina profilática foi aprovada em 2006, é uma vacina inativa, ou seja, não contém DNA viral, mas, mimetiza a infecção viral estimulando uma resposta de anticorpos maior que a encontrada na infecção natural. Se mostra mais eficaz quando administrada antes do início da atividade sexual.

Espera-se que, com o uso disseminado da vacina, 70% dos cânceres cervicais sejam evitados bem como, outras doenças anogenitais associadas à esse vírus. A vacina profilática contra o HPV é uma esperança para o futuro, entretanto, a ausência de informações para a população e para profissionais de saúde é inexistente sendo necessário, a implantação de programas de vacinação com mensagens educativas claras e concisas para que a erradicação do HPV aconteça no país.

## BIBLIOGRAFIA

1. ALBRING, L.; BRENTANO, J. E.; VARGAS, V. R. A. O câncer do colo do útero, o Papilomavírus humano (HPV) e seus fatores de risco e as mulheres indígenas Guarani: estudo de revisão. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 38, n.2, p. 87-90, 2006.
2. AULT, KEVIN. Long-term efficacy of human papillomavirus vaccinatios. **Gynecologic Oncology**, n.107, p. 27-30, 2007.
3. AULT, K.; REISINGER, K. Programmatic issues in the implementation of an HPV vaccination program to prevent cervical cancer. **International Journal of Infectious Diseases**, Atlanta, suplemento 2, p. 26-28, 2007
4. BOCCHINI, J.A. et al. Prevention of human papillomavirus infection: provisional recommendations for immunization of girls and women with quadrivalent human papillomavirus vaccine. **Pediatrics: official journal of the American academy of pediatrics**, Illinois, 27 mar. 2008.
5. BOGLIOLO, G. F. **Patologia**. 6º ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000, 1120-1121 p.
6. BONNEZ, WILLIAM. Human papillomavirus vaccine – recent results and future developments. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 7, p. 470-477, 2007.
7. BRICKS, LUCIA FERRO. Vacina HPV: nova perspectiva na prevenção de câncer. **Pediatria**, v. 29, n.2, p. 154-156, 2007.
8. CARVALHO, N.O. et al. Comparison of HPV genotyping by type-specific PCR and sequencing. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**. V.105, n.1, fev.2010.
9. CASTRO, T. M. P. G. et al. Manifestações orais associadas ao papilomavírus humano (HPV) conceitos atuais: revisão bibliográfica. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**. v. 70, n.4, jul./ago. 2004.
10. COTRAN, R. S.; COLLINS, T.; KUMAR, V. **Patologia estrutural e funcional**. 2ºed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000, 280 p.
11. CUTTS, F. T. Human papillomavirus and HPV vaccines: a review. **Bulletin of the world health organization**, v. 85, n.9, p. 719-726, 2007.



12. DERCHAIN, S.F.M.; SARIAN, L.O.Z. Vacinas profiláticas para o HPV. **Revista Brasileira de Ginecologia Obstetrícia**, v. 29, n.6, p. 281-284, 2007.
13. EINSTEIN, M. H. Acquired immune response to oncogenic human papillomavirus associated with prophylactic cervical cancer vaccines. **Cancer Immunol Immunother**, v. 57, p. 443-451, 2008.
14. INCIDÊNCIA DE CÂNCER DE COLO DE ÚTERO NO BRASIL. Instituto Nacional do Câncer – INCA, 2010. Disponível em <http://www.inca.gov.br>, acessado em jun.2010.
15. LINHARES, A. C.; VILLA, L. L. Vacina contra rotavírus e papilomavírus humano (HPV). **Pediatria**, v. 82, n.3, p. 25-34, 2006.
16. MEDEIROS, V. C. R. D. et al. Câncer de colo de útero: análise epidemiológica e citopatológica no estado do Rio Grande do Norte. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 37, n.4, p. 227-231, 2005.
17. MURTA, E. F. C. et al. Infecção pelo papilomavírus humano em adolescente: relação com o método anticoncepcional, gravidez, fumo e achados citológicos. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 23, n.4, 2001.
18. NADAL, L. R. M.; NADAL, S. R. Indicações da vacina contra o papilomavírus humano. **Revista Brasileira de Coloproctologia**, v. 28, n.1, p. 124-126, jan./mar. 2008.
19. NADAL, S. R.; MANZIONE, C. R. Vacinas contra o Papilomavírus Humano. **Revista Brasileira de Coloproctologia**, v. 26, n.6, jun./set. 2006.
20. NICOLAU, S. M. Papilomavírus humano (HPV): Diagnóstico e tratamento. **Federação Brasileira das sociedades de Ginecologia e Obstetrícia**. Projeto Diretrizes, 2002.
21. NAKAGAWA, J.T.T.; SCHIRMER, J.; BARBIERI, M. Vírus HPV e câncer de colo de útero. **Revista Brasileira de enfermagem**. V.63, n.02, mar/abr.2010.
22. PECLAT, A. A. et al. Carcinoma epidermóide do pênis: considerações epidemiológicas, histopatológicas, influência viral e tratamento cirúrgico. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 51, n.3, p. 243-252, mar./jun. 2005.
23. PEREIRA, C.M. et al. Oral HPV infections in a bone marrow transplantation patient: a case report with atypical clinical presentation and unexpected outcome. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v.14, n.1, jan/fev.2010.
24. RIVIOIRE, W. A. et al. Bases biomoleculares da oncogênese cervical. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 47, n.2, p. 179-184, 2001.
25. RUBIN, E. et al. **Patologia Bases Clinopotológicas de Medicina**. 4º ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, 1279-1282 p.
26. SILVA, E. D. C. et al. Papiloma Vírus Humano. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 36, n.3, p. 137-142, 2004.
27. SILVA, K.C. et al. Risk factors associated with human papillomavirus infection in two populations from Rio de Janeiro, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.104, n.6, set. 2009.
28. SHAW, F. E. et al. Quadrivalent Human papillomavirus vaccine: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 56, 2007.
29. STEBEN, M.; FRANCO, E. D. Human papillomavirus infection: epidemiology and pathophysiology. **Gynecologic Oncology**, v. 107, p. 2-5, 2007.
30. TULIO, S. et al. Relação entre carga viral de HPV oncogênico determinada pelo método de captura híbrida e o diagnóstico citológico de lesões de alto grau. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 43, nº1, 2007.
31. TULIO, S.; PINTO, A. P.; CRUZ, O. R. Co-fatores do HPV na oncogênese cervical. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 48, n.1, p. 8-73, 2002.
32. VERONESI. **Tratado de infectologia**. Editor científico Roberto Focaccia. 3ºed. São Paulo: Atheneu, 2005, 08-610 p.
33. VESPA, N. J. Vacina quadrivalente contra HPV 6, 11, 16, 18: A Mais nova ferramenta de prevenção. **Jornal Brasileiro de Doenças sexualmente transmissíveis**, v.18, n.4, p.220-223, 2006.

**DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS****NEURODEGENERATIVE DISEASE**

JULIANA ANTUNES DA ROCHA. Acadêmica do Curso de Graduação em Farmácia da  
Faculdade INGÁ

LEANDRO SILVA PIVATO. Professor Mestre do Curso de Ciências Biológicas da  
Faculdade INGÁ

**Endereço para correspondência:** Leandro Silva Pivato. Rua Rio Congoínhas, 1913, Pq. Res. Tuiuti, Maringá, Paraná, Brasil – CEP 870423-210 [lehandruls@yahoo.com.br](mailto:lehandruls@yahoo.com.br)

**RESUMO**

As doenças crônicas não transmissíveis de ordem neural são doenças que ocorrem na substância cinzenta, e são caracterizadas pela perda progressiva de neurônios com alterações secundárias na substância branca. Estas doenças possuem conseqüências devastadoras provocando incapacidade física e/ou mental, as quais são agravadas pela lesão neuronal primária e secundária. Dentre tais doenças destacam-se a Doença de Alzheimer, Doença de Parkinson, glaucoma, epilepsia, acidente vascular encefálico (AVE) e várias desordens psiquiátricas. Este trabalho possui como objetivo investigar as doenças neurais e avaliar as causas evolutivas das mesmas, através de pesquisas bibliográficas. Refletindo sobre a temática, torna-se evidente que dependendo da doença neural não transmissível, tem-se envolvimento de determinada área do Sistema Nervoso Central, levando a perda ou distúrbio do controle de determinadas funções corporais e as mesmas são provocadas por uma lesão neuronal primária que posteriormente leva a uma lesão neuronal secundária.

**PALAVRAS-CHAVE:** Doença Neurodegenerativa. Lesão Neuronal Primária. Lesão Neuronal Secundária.

**ABSTRACT**

The non-transmissible chronic diseases of neural order are diseases that occur in the gray substance characterized by the progressive loss of neurones with secondary alteration in the white substance. These diseases have devastating consequences resulting in physical and mental incapacity which are aggravated by the primary and secondary neuronal lesion. Among such diseases we can highlight the Alzheimer disease, the Parkinson's disease, glaucoma, epilepsy, vascular encephalic accident (VEA) and several psychiatric disorders. This work aims to examine the neural diseases and also to evaluate why its evolution through bibliographic research. Reflecting on the theme, it is clear that depending on the disease neural non-transmissible, has been involved in a particular area of Central Nervous System, leading to loss or disturbance of control of certain corporeal functions and they are caused by an primary neuronal injury subsequently leads to secondary neuronal injury.

**KEY-WORDS:** Neurodegenerative disease. Primary Neuronal Lesions. Secondary Neuronal Lesions.

## INTRODUÇÃO

O sistema nervoso é o sistema mais complexo do organismo, e seus principais componentes, como encéfalo, medula espinal, nervos periféricos e gânglios são interconectados, permitindo comunicações rápidas. Este sistema complexo possui funções sensoriais, motoras, cognitivas, de memória e autônomas com analogias anatômicas diferentes, onde pequenos defeitos em uma determinada área pode resultar em efeitos significativos no funcionamento de outras regiões. Estes defeitos caracterizam-se, na maior parte das vezes, por doenças crônicas de ordem neurológica (ou neurodegenerativas), descritas em termos de lesões neuronais (FERNANDES & MAULAZ, 2006).

O sistema nervoso permite a um indivíduo se adaptar às mudanças nas condições ambientais que ocorrem no dia-a-dia de sua vida. Esta capacidade de adaptação do sistema nervoso é denominada neuroplasticidade, uma propriedade natural do sistema nervoso, caracterizada por alterações funcionais e/ou morfológicas nos neurônios em resposta a lesões, hormônios, drogas ou estímulos ambientais (ANDRADE & JUNIOR, 2005).

Apesar da neuroplasticidade, os neurônios adultos não se dividem e uma vez que haja lesão neuronal na região do corpo celular, o que gera morte das células, as mesmas não poderão ser naturalmente substituídas. Porém, seus prolongamentos (axônios) podem se regenerar, dentro de certos limites, o que caracteriza o desenvolvimento do SNC por mudanças que normalmente são consideradas como evidências da plasticidade (ODA *et al.*, 2002; COTRAN *et al.*, 2000).

Essas lesões que acarretam em perda de neurônios, caracterizam as doenças neurais crônicas não transmissíveis, também chamadas doenças neurodegenerativas. Estas atingem a substância cinzenta e se caracterizam principalmente por perda progressiva de neurônios e que posteriormente levam a alterações secundárias, pois atingem tratos da substância branca. O padrão de perda neuronal é seletivo, afetando um ou mais grupos de neurônios, enquanto deixa outros intactos. Além disso, as doenças surgem sem qualquer evento incitante claro em pacientes sem déficits neurológicos prévios. Dependendo da doença degenerativa, tem-se envolvimento de determinado local do SNC (COTRAN *et al.*, 2000).

Neste trabalho serão apresentadas as principais doenças neurodegenerativas, com o intuito de esclarecer suas causas evolutivas, descritas em termos de lesão neuronal.

### O Tecido Nervoso

O tecido nervoso se distribui por todo o corpo, e é sensível à vários estímulos que podem se originar periféricamente ou interiormente ao organismo. Este tecido é dividido anatomicamente em: 1) Sistema Nervoso Central (SNC), sendo formado pelo encéfalo e medula espinal e 2) Sistema Nervoso Periférico (SNP), sendo formado pelos nervos, gânglios nervosos (pequenos agregados de células nervosas) e terminações nervosas. Dois conjuntos celulares estão presentes neste tecido: neurônio e neuróglio (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2008).

Os neurônios são células do parênquima nervoso, altamente excitáveis que se comunicam elétrica e quimicamente entre si ou com células efectoras (células musculares e células secretoras) por modificações no potencial de membrana (COSTA & SAAVERA, 2004).

Estas células possuem prolongamentos que podem ser de dois tipos: dendritos e axônios. Os dendritos possuem a função de receber os estímulos (sinais elétricos) provenientes da periferia advindos de células sensoriais ou de outros neurônios e os transportam para o corpo celular. Os dendritos possuem projeções que são denominadas espinhos dendríticos ou gêmulas. As gêmulas possuem importantes funções, pois ajudam na

flexibilidade dos neurônios em relação à adaptação, memória e aprendizado (SPENCE, 1991; SILVERTHORN, 2003).

Os neurônios maduros não se dividem, mas podem ser gerados após o nascimento. Com o avançar da idade o sistema nervoso pode perder neurônios. Os neurônios do SNC não conseguem regenerar axônios de forma eficaz em distâncias longas. Devido a isto, a habilidade do SNC se torna limitada em responder a muitos tipos de lesões (RUBIN, 2006).

As células da glia, também conhecidas como “glue cells” (células conectivas), atuam sustentando os neurônios e seus dendritos e axônios, no reparo de lesões, na inflamação, no controle do metabolismo energético, no balanço hídrico e também tem sido associadas a funções como captação e liberação de neurotransmissores. Estas células fornecem um microambiente adequado para os neurônios e desempenham ainda outras funções. Existem vários tipos de células da glia: astrócitos e oligodendrócitos (macróglia), células endoteliais e micróglia, as quais se distinguem quanto ao tamanho e forma do núcleo (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2008; RUBIN, 2006; MIRANDA-NETO *et al.*, 2006).

### **Excitotoxicidade e Lesão Neuronal**

A excitotoxicidade consiste na liberação maciça de neurotransmissores por células atingidas por um estímulo agressor. Essas substâncias atuam como mediadores no desencadeamento de apoptose, ou seja, são os mediadores da lesão neuronal. A excitotoxicidade é, portanto, um processo neurodegenerativo. Vários são os mediadores envolvidos, destacando-se, entre eles, o glutamato e a glicina (LIMA *et al.*, 2007; CENTURIÃO, 2004).

Os mecanismos de morte celular em condições neuropatológicas agudas e crônicas envolvem, pelo menos parcialmente, a ativação de receptores glutamatérgicos do tipo AMPA, cainato e NMDA. Durante esses distúrbios patológicos, acredita-se que o acúmulo excessivo de glutamato no meio extracelular, devido às alterações metabólicas, induz ativação de receptores glutamatérgicos nas membranas celulares de neurônios e células gliais, com subsequente influxo de cloreto ( $\text{Cl}^-$ ), íons sódio ( $\text{Na}^+$ ) e cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) para o meio intracelular (MATHEW *et al.*, 2005).

O glutamato, principal neurotransmissor excitatório no sistema nervoso central, participa na lesão neuronal isquêmica estimulando os receptores de canais de cálcio principalmente os do tipo NMDA, permitindo a penetração intracelular de volumes exagerados de cálcio, o qual, nestas condições, desencadeia eventos de cascatas enzimáticas, que culminam com a morte neuronal (LIMA *et al.*, 2006; MATHEW *et al.*, 2005; GAGLIARD, 2000).

Existem várias conseqüências das lesões neuronais, sejam elas decorrentes de traumas ou doenças neurais, nas quais tem-se duas seqüências de eventos que desencadeiam e agravam as doenças neurais crônicas: a lesão neuronal primária e lesão neuronal secundária (MARIGO *et al.*, 2001).

A lesão neuronal primária geralmente acompanha a hipóxia, a isquemia aguda do SNC ou insultos infecciosos e tóxicos. Sabe-se que na persistência do evento isquêmico ou trauma por tempo suficientemente sustentado sobrevém uma lesão irreversível (COTRAN *et al.*, 2000; LIMA *et al.*, 2006).

Uma vez estabelecida a lesão irreversível da célula, a morte celular manifesta-se através da necrose ou da apoptose (COTRAN *et al.*, 2000).

Em doenças neurodegenerativas agudas do SNC, uma lesão primária na substância cinzenta pode se alastrar e comprometer a substância branca, ou vice-versa, induzindo lesão axonal aumentando, deste modo, de forma significativa o déficit funcional (LIMA, 2006).

Podemos dizer que a lesão celular é reversível quando as alterações do ambiente superam a capacidade da célula de manter homeostase, porém, se houver remoção do estresse

ou a célula for capaz de resistir ao ataque, a mesma terá restauração completa da sua integridade estrutural e funcional (RUBIN, 2006).

Os mecanismos de degeneração neuronal secundária não estão totalmente estabelecidos, mas acredita-se que inúmeros fatores podem estar envolvidos, como a inflamação e excitotoxicidade mediada pelo glutamato, isquemia pós-traumática, desequilíbrio iônico, metabólitos, radicais livres e outros neurotransmissores, como o GABA, opióides e serotonina que parecem, em determinadas situações experimentais, contribuir para a morte neuronal (LIMA *et al.*, 2007).

A perda neuronal causada pela lesão neuronal primária ou secundária, origina-se de dois mecanismos intracelulares: excitotoxicidade e apoptose (MARIGO *et al.*, 2001).

## **Doenças Neurodegenerativas**

Como se sabe, os neurônios adultos não se dividem; se destruídos tem-se perda permanente. Porém, seus prolongamentos (axônios) podem se regenerar, dentro de certos limites. Sendo assim, o desenvolvimento do SNC é caracterizado por mudanças que normalmente são consideradas como evidências da plasticidade. O SNC é capaz de se modificar durante o processo de adaptação, o que se pode interpretar como sendo a plasticidade do sistema nervoso (ODA *et al.*, 2002; COTRAN *et al.*, 2000).

A neuroplasticidade é uma propriedade natural do sistema nervoso, caracterizada por alterações funcionais e/ou morfológicas nos neurônios em resposta a lesões, hormônios, drogas ou estímulos ambientais. Existem cinco tipos de plasticidade neural: regeneração, plasticidade axônica, dendrítica, somática e sináptica. Esta última possui fundamental importância na formação de redes neurais, permitindo o desenvolvimento adequado da capacidade cognitiva dos indivíduos (ANDRADE & JUNIOR, 2005).

As doenças neurodegenerativas atingem a substância cinzenta e se caracterizam principalmente por perda progressiva de neurônios e que posteriormente levam a alterações secundárias, pois atingem tratos da substância branca. O padrão de perda neuronal é seletivo, afetando um ou mais grupos de neurônios, enquanto deixa outros intactos. Além disso, as doenças surgem sem qualquer evento incitante claro em pacientes sem déficits neurológicos prévios. As doenças degenerativas se diferem neuropatologicamente, nas quais podem ocorrer perdas de neurônios afetados e/ou anormalidades intracelulares específicas. Dependendo da doença degenerativa, tem-se envolvimento de determinado local do SNC (COTRAN *et al.*, 2000).

Doenças degenerativas primárias (*Doença de Alzheimer ou DA, Doença de Pick, Doença de Huntington, Doença de Parkinson, Paralisia Supranuclear Progressiva, Síndrome de Hallervorden-Spatz, Epilepsia Mioclônica Progressiva, Gliose Subcortical Progressiva, Complexo Demência-Parkinsonismo – ELA, Degeneração do lobo frontal do tipo não-Alzheimer*) abrangem a maioria das causas de demência, havendo critério clínico bem estabelecido para alguns tipos de demência, como DA, demência com corpúsculos de Lewy e demência do tipo lobo frontal (OKAMOTO & BERTOLUCCI, 1998).

O aumento progressivo na expectativa de vida implica aumento da morbidade por doenças crônicas não-transmissíveis, que muitas vezes são incapacitantes e determinantes da maior parte dos gastos com a saúde nos países desenvolvidos (DUARTE & REGO, 2007).

## **Doença de Alzheimer**

A principal doença degenerativa cortical é a doença de Alzheimer (DA), cuja principal manifestação clínica é a demência, sendo a causa mais comum de demência no idoso (após os 60 anos). Em geral, torna-se clinicamente evidente como um comprometimento insidioso da função intelectual superior (esquecimento, perda das habilidades matemáticas, etc), com alterações do humor e comportamento. Mais tarde, desorientação progressiva, perda

da memória e afasia indicam disfunção cortical acentuada, e, dentro de 5 a 10 anos, o paciente torna-se profundamente incapacitado, mudo e imóvel. Em geral, a DA de acometimento tardio tem incidência ao redor de 60 anos de idade e ocorre de forma esporádica, enquanto que a de acometimento precoce tem incidência ao redor dos 40 anos de idade e mostra recorrência familiar. Entretanto, os pacientes raramente apresentam sintomas antes dos 50 anos de idade (HOPPE, 2009; SILVERTHORN, 2003; SMITH, 1999).

Portanto, a DA é uma afecção neurodegenerativa progressiva, irreversível e fatal, de aparecimento insidioso, que acarreta perda da memória e diversos distúrbios cognitivos. Anormalidades motoras e sensoriais, distúrbios da marcha e convulsões. A DA resulta na diminuição da capacidade de uma pessoa cumprir as atividades da vida cotidiana, bem como numa variedade de sintomas neuropsiquiátricos e distúrbios comportamentais nas fases mais avançadas da doença. Pacientes acometidos pela DA geralmente necessitam de cuidados contínuos, já poucos anos depois do início da doença (SMITH, 1999; ÁVILA & MIOTTO, 2002).

Os sintomas desta doença são explicados por uma marcante perda neuronal e pela presença de alterações estruturais, tais como atrofia cortical do cérebro com dilatação dos sulcos cerebrais mais pronunciados nos lobos frontais, parietais e temporais com aumento compensatório dos ventrículos em virtude da perda de parênquima; formação de emaranhados neurofibrilares intracelulares (feixes de filamentos no citoplasma dos neurônios que deslocam ou circundam o núcleo) constituídos pela proteína *tau*; as placas senis ou neuríticas extracelulares constituídas pela proteína *beta-amilóide* (coleções esféricas focais de processos neuríticos dilatados, tortuosos que circundam uma zona central de amilóide, muitas vezes rodeada por um halo claro) e angiopatia amilóide (também encontrada em cérebro de indivíduo sem DA). Pode haver também degeneração granulovascular (formação de vacúolos citoplasmáticos intraneurais claros e pequenos) e corpúsculos de Hirano (corpúsculos que consistem em arranjos paracristalinos de filamentos "em contas", tendo a actina como seu principal componente) (HOPPE, 2009; COTRAN *et al.*, 2000; SMITH, 1999; SILVERTHORN, 2003).

Segundo Bear, Connors e Paradiso (2002) a severidade da demência na DA esta relacionada com a quantidade e distribuição dos emaranhados neurofibrilares.

O fator genético é considerado como preponderante na etiopatogenia da DA entre diversos fatores relacionados. Sabe-se que o gene que codifica a proteína APP (proteína específica para a DA familiar), esta presente no cromossomo 21 e mutações no gene da proteína APP esta ligada a várias formas de DA familiar. Essas mutações levam a uma produção exagerada do peptídeo beta-amilóide. Em casos de trissomia do cromossomo 21 (Síndrome de Down), ocorrem três cópias do gene da proteína precursora amilóide e desenvolvem-se características neurológicas da DA na meia idade. A geração de anticorpos antiamilóides em humanos com a DA parece atenuar o processo da doença (SMITH, 1999; COTRAN *et al.*, 2000; ROYDEN, 2006).

Existem outros dois *loci* genéticos responsáveis por provocar a maioria das DA familiar de início precoce, e estes são identificados nos cromossomos 14 e 1, cujos genes codificam proteínas intracelulares denominadas pressenilina 1 e 2. Caso ocorra mutações nas pressenilinas, tem-se um aumento na produção de beta-amilóide, principalmente a beta-amilóide 42, constituindo um elo patológico para depósito de amilóide. As pressenilinas também são alvos de clivagem por proteases caspases ativadas durante a apoptose, sugerindo um papel para essas proteínas na morte celular neuronal (SMITH, 1999; COTRAN *et al.*, 2000; ROYDEN, 2006).

## **Doença de Parkinson**

A doença de Parkinson (DP) ocorre em todo o mundo, sendo uma doença universal e de alta prevalência, afetando pessoas de ambos os sexos, independente de raça ou

classe social. Predomina em pessoas idosas, com início do quadro clínico geralmente entre os 50 e 70 anos de idade, embora não seja rara a incidência mais precoce (GONÇALVES *et al.*, 2007).

A DP é uma desordem neural causada por perda de neurônios dopaminérgicos, cujos corpos celulares se encontram na substância negra do tronco encefálico, devido ao acúmulo de corpúsculos de Lewy, formados por agregados filamentosos da proteína alfa-sinucleína. Sendo assim, as manifestações clínicas da DP decorrem devido à deficiência de dopamina cerebral resultante de degeneração dos neurônios pigmentados da substância negra mesencefálica (GONÇALVES *et al.*, 2007).

A substância negra é um componente do sistema extrapiramidal que transmite informação para os gânglios basais através das sinapses dopaminérgicas. No envelhecimento tem-se perda de neurônios na substância negra e redução de dopamina, porém na DP essas características são mais exageradas (COTRAN *et al.*, 2000; SANT *et al.*, 2007).

Os sintomas característicos são tremores em repouso, rigidez muscular, acinesia, bradicinesia e alterações posturais. A DP causa prejuízo da função dos núcleos basais onde se manifesta déficit do movimento, incluindo limitações na fala, extensão e iniciação de movimentos e perda da expressão facial. Sintomas não motores também podem ocorrer, tais como depressão, distúrbios do sono, alterações cognitivas e distúrbios autonômicos. A doença primeiramente afeta a habilidade de iniciar e coordenar tarefas motoras complexas, e à medida que progride, os sintomas se tornam ainda mais evidentes. Como consequência, o indivíduo acometido se torna cada vez mais limitado a realizar atividades, considerando que a atuação motora fina, global e oral se encontra extremamente comprometida (DIAS & LIMONGI, 2003; OKAMOTO & BERTOLUCCI, 1998).

As causas da DP são desconhecidas, mas há evidências de que o envelhecimento pode estar envolvido na etiopatogênia da DP, além de fatores genéticos e ambientais (COTRAN *et al.*, 2000; SANT *et al.*, 2007).

## **Glaucoma**

O glaucoma é uma neuropatia óptica crônica que leva à degeneração de estruturas nervosas e à perda progressiva da visão. Vários eventos estão relacionados à fisiopatologia do glaucoma, como o aumento da pressão intra-ocular, o aumento nos níveis de glutamato intracelular e a diminuição do fluxo axoplasmático. Portanto, a pressão intra-ocular já não é mais tida como fator indispensável para a ocorrência da afecção, onde quaisquer que sejam os fatores envolvidos, a intervenção de um ou mais desses fatores desencadeia e agrava o glaucoma através de duas seqüências de eventos: lesão neuronal (LN) primária e a LN secundária (MARTINS *et al.*, 2006).

A LN primária é desencadeada pela perda primária das células ganglionares da retina e das fibras nervosas do nervo óptico causada diretamente pela ação do estímulo agressor. Tem-se perda adicional de neurônios (LN secundária), devido às células ganglionares da retina e às fibras nervosas no nervo óptico acometidas pela LN primária iniciarem um processo de degeneração e morte celular com liberação de mediadores químicos para o meio extracelular (atingindo deste modo os neurônios vizinhos) (MARIGO *et al.*, 2001).

## **Epilepsia**

A epilepsia é uma síndrome neurológica comum, tendo alta prevalência mundial, estimada entre 0,4 e 2% da população em geral. Países em desenvolvimento são os que aparentemente apresentam taxas mais elevadas de epilepsia, isto refletindo possivelmente uma maior exposição aos fatores de risco associados a tal condição (RIGATTI & TREVISOL-BITTENCOURT, 1999; MIN & SANDER, 2003).

A crise epiléptica é causada por descarga elétrica anormal excessiva e transitória das células nervosas, cujas correntes elétricas anormais podem ser detectadas por meio de eletroencefalograma, que pode ajudar no diagnóstico, na classificação das crises epilépticas e algumas vezes no prognóstico da condição específica de um determinado paciente. Pode ser provocada por um dano direto ao cérebro durante o nascimento ou por uma falha metabólica do mesmo (BETTING *et al.*, 2003; AFFANI & CERVINO, 2004; TORTORA, 2007).

As crises epilépticas são, por sua vez, eventos clínicos que refletem disfunção temporária de um conjunto de neurônios de parte do encéfalo (crises focais) ou de área mais extensa envolvendo simultaneamente os dois hemisférios cerebrais (crises generalizadas). Os sintomas de uma crise dependem das partes do cérebro envolvidas na disfunção (BETTING *et al.*, 2003).

Segundo Valença e Valença (2000) o fator etiológico da epilepsia pode variar de acordo com o tipo de crise epiléptica, faixa etária, sexo, hereditariedade, hábitos ou região de origem de um indivíduo. O trauma craniano também é um fator etiológico importante para epilepsia. Hauser e Rocca (1996, apud VALENÇA; VALENÇA, 2000), afirmam que as prováveis causas da epilepsia são: doenças cerebrovasculares, anormalidades do desenvolvimento, trauma cerebral, tumores cerebrais, infecção, doenças degenerativas e outras.

Sabe-se também que 15% dos pacientes idosos com DA terão crises convulsivas, após 10 anos de convívio com a DA. Pacientes com história de doença cerebrovascular que sofrem um evento vascular cerebral também são mais susceptíveis a sofrerem crises epiléticas (FUKUJIMA & CARDEAL, 1997; VALENÇA & VALENÇA, 2000).

### **Acidente Vascular Encefálico ou Isquemia Cerebral**

O termo acidente vascular encefálico (AVE) é usado para designar o déficit neurológico em uma área encefálica secundária à lesão vascular, e representa um grupo de doenças com manifestações clínicas semelhantes, mas que possuem etiologias diversas: AVE hemorrágico (AVEh) compreende a hemorragia subaracnóide, em geral decorrente da ruptura de aneurismas saculares congênitos localizados nas artérias do polígono de Willis e a hemorragia intraparenquimatosa, cujo mecanismo causal básico é a degeneração hialina de artérias intraparenquimatosas cerebrais, tendo como principal doença associada a hipertensão arterial sistêmica. O AVE isquêmico (AVEi) descreve o déficit neurológico resultante da insuficiência de suprimento sanguíneo cerebral, podendo ser temporário ou permanente, tendo como principais fatores de risco a hipertensão arterial, as cardiopatias e o *diabetes mellitus*. Outras etiologias podem estar associadas ao AVE, tais como coagulopatias, tumores, arterites inflamatórias e infecciosas (SILVERTHORN, 2003; PIRES *et al.*, 2004; CHAVES, 2000; ZÉTOLA *et al.*, 2001).

Sendo assim, o AVE é uma forma de doença cerebrovascular na qual vasos sanguíneos para o encéfalo rompem-se (AVE hemorrágico) ou tornam-se bloqueados por coágulos de sangue e substâncias gordurosas denominadas placas (AVE isquêmico) ou ainda, tem-se diminuição do fluxo sanguíneo para o cérebro inteiro (isquemia global) (NASSIF *et al.*, 2005).

Um diagnóstico preciso e a distinção entre AVE isquêmico e AVE hemorrágico só é possível com estudo de imagem no crânio. Perda de consciência transitória é mais comumente vista no AVE hemorrágico, bem como a apresentação com cefaléia intensa e vômito. Quanto à topografia, o acometimento de circulação anterior (carotidiana) mais comumente resulta em déficits de linguagem (afasia), se ocorrer no hemisfério esquerdo (usualmente dominante para linguagem) e déficit motores desproporcionais, acometendo de forma mais acentuada a face e membro superior e em menor intensidade, o membro inferior (hemiparesia desproporcional). Já o acometimento da circulação posterior (vértebro-basilar), mais comumente resulta de sintomas de equilíbrio (ataxia), déficits de nervos cranianos,



disfagia, disartria, vômito e “síndromes cruzadas”, com déficits motores e de nervos cranianos contralateralmente (RADANOVIC, 2000).

Sendo assim, a isquemia cerebral gera prejuízos comportamentais e histológicos. Oclusões dos vasos que irrigam o cérebro resultam em grande prejuízo neuronal e morte de regiões sensíveis à isquemia. Algumas áreas são mais vulneráveis a falta de oxigênio como os núcleos caudados e putamen, o córtex cerebral e o hipocampo (OLIVEIRA, 2005).

## **Desordens psiquiátricas**

Pacientes com doenças psiquiátricas possuem maior risco para diminuição da cognição e demência, onde a probabilidade para este acontecimento depende do tipo de transtorno mental e seu curso clínico. Sendo assim, pacientes com transtorno bipolar possuem maior risco de demência, e em seguida pacientes com depressão unipolar, esquizofrenia e neuroses. Porém, ainda não está totalmente elucidado se a depressão provoca autonomicamente a demência ou esta é uma consequência da depressão (Kessing et al (1999 apud NUNES; FORLENZA & GATTAZ, 2007)).

Portanto, pode-se considerar que a depressão é a terceira principal causa de demência, ocorrendo principalmente em mulheres. Tratar a depressão evita-se o Alzheimer e conseqüentemente evita-se o aparecimento de doenças crônicas não transmissíveis de ordem neurológica (Ownby *et al.* (2006 apud NUNES *et al.*, 2007).

Segundo Porto, Hermolin e Ventura (2002) a depressão é uma síndrome que pode causar alterações cognitivas. Em pacientes deprimidos, os domínios cognitivos mais comumente afetados são: evocação após intervalo de tempo, aquisição da memória, atenção, concentração, flexibilidade cognitiva e abstração. Entretanto, é importante ressaltar que nem todos os pacientes deprimidos apresentam estes déficits. Os pacientes com Transtorno Depressivo Maior com episódios recorrentes apresentam maior probabilidade de ter déficits cognitivos do que aqueles que apresentam episódio único.

A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico devastador que acomete aproximadamente 1% da população ao longo da vida. Sua fisiopatologia não está totalmente elucidada, apesar de inúmeros achados científicos demonstrarem uma disfunção dopaminérgica na esquizofrenia, uma série de evidências indica que outros sistemas neuroceptores estão envolvidos na fisiopatologia do transtorno. Pesquisas recentes têm sugerido que os receptores glutamatérgicos tipo NMDA estão envolvidos na fisiopatologia da esquizofrenia e podem ser alvo para tratamentos psicofarmacológicos. Os receptores glutamatérgicos tipo NMDA são sofisticados neuroceptores ionotrópicos essenciais para a plasticidade neuronal. Alterações do sistema glutamatérgico estão envolvidas não apenas na esquizofrenia, mas também em doenças neurológicas como epilepsia, isquemias, doença de Alzheimer e doença de Huntington e transtornos psiquiátricos (BRESSAN & PILOWSKI, 2003).

O transtorno bipolar (TBP) é uma doença crônica que afeta cerca de 1,6% da população e representa uma das principais causas de incapacitação no mundo. Nos últimos 10 anos, tem-se demonstrado que o TBP é um transtorno heterogêneo, com uma ampla variação de sintomatologia e curso. O TBP se caracteriza por alterações do humor, com recorrência de episódios depressivos e maníacos ao longo da vida. Os sintomas são: agitação, insônia, desregulação do apetite, características psicóticas e pensamento suicida (KAPCZINSKI *et al.*, 2004).

Existem vários mecanismos envolvidos na fisiopatologia do TBP, onde uma deficiência na neurotransmissão da serotonina pode levar a estados tanto maníacos quanto depressivos, uma vez que a diminuição na liberação e atividade da serotonina pode levar à ideação suicida, bem como à tentativa e, muitas vezes, ao próprio suicídio. A dopamina, também está envolvida com a neurobiologia da desordem bipolar. A grande atividade dopaminérgica induzida pelo aumento da liberação de dopamina, a redução da capacidade da

vesícula sináptica ou a elevada sensibilidade do receptor dopaminérgico estão associados aos sintomas maníacos, e a redução na atividade dopaminérgica está relacionada com a depressão. Sabe-se também que uma menor sensibilidade dos receptores noradrenérgicos ocasiona o estado de depressão. Porém, o aumento na atividade noradrenérgica pode resultar em um estado de mania. No sistema GABAérgico, a disfunção desse neurotransmissor pode levar a estados maníacos e depressivos, visto que, em pacientes bipolares, os níveis plasmáticos de GABA estão diminuídos (MACHADO-VIEIRA & SOARES, 2007; MACHADO-VIEIRA *et al.*, 2005).

## REFLEXÕES

Através do exposto conclui-se que as doenças neurodegenerativas ou doenças neurais crônicas não transmissíveis são aquelas em que o doente vai perdendo as funções motoras, fisiológicas e psicológicas. Diferem-se neuropatologicamente, podendo haver perda dos neurônios afetados ou ainda anormalidades intracelulares específicas, nas quais existem duas seqüências de eventos que desencadeiam e agravam as doenças neurodegenerativas: a lesão neuronal primária e lesão neuronal secundária.

Como se conhece que os neurônios não podem ser substituídos, estas lesões que causam morte celular são permanentes.

A lesão neuronal primária ocorre devido ao estímulo direto de determinado agente agressor, enquanto a lesão neuronal secundária ocorre devido aos efeitos da lesão neuronal primária, podendo ser reversível ou irreversível. Esta perda neuronal causada pela lesão neuronal primária ou secundária acontece devido a mecanismos intracelulares como apoptose e excitotoxicidade. Além do mais, dependendo da doença neurodegenerativa, tem-se envolvimento de determinado local do sistema nervoso, o que leva à perda de funções específicas dependendo de cada área lesionada.

Vale lembrar que, embora os neurônios não sejam substituídos, o tecido nervoso é altamente plástico e podem desviar o curso das sinapses de uma região lesionada para uma região que possa assumir, ainda que não totalmente, a capacidade de associar os estímulos retransmitidos e gerar respostas, mesmo que incompletas. Isso mostra que quanto mais estimulação o indivíduo recebe, maior a chance de que consiga novamente executar, parcialmente, uma função desativada pela perda neuronal.

## BIBLIOGRAFIA

1. AFFANI, I.M; CERVINO, C.O. Atividade bioelétrica cerebral. In: CINGOLANI, H.E.; HOUSSAY, A.B.; COLS. **Fisiologia Humana de Houssay**. 7ªed. Porto Alegre: Artmed, 2004, p. 1029-1030.
2. ANDRADE, A.L.M.; JUNIOR, A.L. A plasticidade neural e suas implicações nos processos de memória e aprendizagem. **RUBS**, Curitiba: Centro universitário positivo, v.1, n.3, p.12-16, abr/jun. 2005.
3. ÁVILA, R. e MIOTTO, E. Reabilitação neuropsicológica de déficits de memória em pacientes com demência de Alzheimer. **Revista de psiquiatria clínica**, São Paulo, v.29, n.4, p. 190-196. 2002.
4. BEAR, M.F.; CONNORS, B.W.; PARADISO, M.A. **Neurociências: desvendando o sistema nervoso**. 2ª ed. Trad. Jorge Alberto Quillfeld et al. Porto Alegre: Artmed, 2002. p.99-110, 112-125.
5. BETTING, L.E. et al. Tratamento de epilepsia: consenso dos especialistas brasileiros. **Arq. Neuro-psiquiatr.**, São Paulo, v.61, n.4, p.1045-1070, dez. 2003.
6. BRESSAN, R.A.; PILOWSKY, L. S. Hipótese glutamatérgica da esquizofrenia . **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo, v.25, n.3, p. 177-183. maio/jun 2003.
7. CENTURIÃO, F.B. **Efeitos do ebselen e organocalcogenetos sobre a excitotoxicidade induzida por glutamato em retina embrionária de pinto**. 2004. 92.f. Dissertação (Pós-graduação em bioquímica toxicológica) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria.

8. CHAVES, M.L.F. Acidente vascular encefálico: Conceituação e fatores de risco. **Rev Bras Hipertens**, Porto Alegre, v.7, n.4, p. 372-82, Out/Dez.. 2000
9. COSTA, J.J.L.; SAAVERA, J.P. Sinapse, neurotransmissão e geração do impulso nervoso. In: CINGOLANI, H.E.; HOUSSAY, A.B.; COLS. **Fisiologia Humana de Houssay**. 7ªed. Porto Alegre: Artmed, 2004, p. 749-763
10. COTRAN, R.S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. **Robbins: Patologia estrutural e Funcional**. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p. 2-46
11. DIAS, A.E.; LIMONGI, J.C.P. Tratamento dos distúrbios da voz na doença de Parkinson: O método Lee Silverman. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, São Paulo, v. 61, n. 1, p. 61-66, jul/ago. 2003.
12. DUARTE, M.B; REGO, M.A.V. Comorbidade entre depressão e doenças clínicas em um ambulatório de geriatria. **Cad. Saúde Pública**, v.23, n.3, p. 691-700. 2007.
13. FERNANDES, J.G.; MAULAZ, A. Terapêuticas sem evidências de benefícios no acidente vascular. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul**, Rio Grande do Sul: Set, Ano XIV n. 09, Dez, 2006, p.13-15.
14. FUKUJIMA MM, CARDEAL JO. Características das crises epilépticas após acidente vascular cerebral isquêmico. **Arq Neuropsiquiatr.**, v.55, p. 741-748. 1997.
15. GAGLIARDI, R.J.. Neuroprotection, excitotoxicity and nmda antagonists. **Arq. Neuro-Psiquiatr.** São Paulo, v.58, n.2, p.583-588. 2000.
16. GONÇALVES, L.H.T.; ALVAREZ, A.M.; ARRUDA, M.C. Pacientes portadores da doença de Parkinson: significado de suas vivências. **Acta paul. Enferm**, Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, v.20, n.1, p.62-68, jul/jan. 2007.
17. HOPPE, J.B. **Investigação do efeito neuroprotetor da melatonina em modelo in vitro de toxicidade do peptídeo beta-amilóide**. 2009. 102 f. Dissertação (Pós-graduação em ciências biológicas) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.
18. JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. 11. ed. v. 5. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
19. KAPCZINSKI, F; FREY, B.N; ZANNATTOA, V. Fisiopatologia do transtorno afetivo bipolar: o que mudou nos últimos 10 anos? **Rev Bras Psiquiatr.**, Porto Alegre, v. 26, Supl III, p.17-21. 2004.
20. LIMA, R.R. et al. Degeneração neuronal secundária e excitotoxicidade. **Rev. Para. Med.**, Belém, v.21 n.1, p.27-31out/mar. 2007.
21. LIMA, R.R. et al. Lesão da substância branca e doenças neurodegenerativas. **Rev. Para. Med.**, Belém, v.20, n.4, p.41-45. 2006.
22. LIMA, R.R. et al. Inflamação em doenças neurodegenerativas. **Rev. Para. Med.**, Belém, v.21, n.2, p.29-34. jun. 2007.
23. MACHADO-VIEIRA, R.; SOARES, J.C. Treatment-resistant mood disorders. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo, v.29, supl.2, p. 48-54. Aug. 2007.
24. MACHADO-VIEIRA, R. et al. As bases neurobiológicas do transtorno bipolar. **Rev. Psiq. Clín.** Porto Alegre. v.32, supl 1, p.28-33. jan/fev. 2005.
25. MARIGO, F.A.; CRONEMBERGER, S. and CALIXTO, N. Neuroproteção: situação atual no glaucoma. **Arq. Bras. Oftalmol.** Belo Horizonte, v. 64, n.2, p. 167-171. 2001.
26. MARTINS, B.C.; VICENTI, F.A.M.; LAUS, J.L. Síndrome glaucomatosa em cães – Parte 1. **Cienc. Rural**, Santa Maria, v.36, n.6, p.1952-1958. nov/dez. 2006.
27. MATHEW, S.J.; KEEGAN, K.; SMITH, L. Glutamate modulators as novel interventions for mood disorders. **Rev Bras Psiquiatr**, New York, v.3, n. 27, p. 243-248. jul/jul. 2005.
28. MIN, L.L.; SANDER, SANDER, J.W.A.S. Projeto Demonstrativo em Epilepsia no Brasil. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, São Paulo, v.61, n.1, p.153-1. Dez/Dez. 2003.
29. MIRANDA-NETO, M.H.M. et al. **Anatomia Humana: Aprendizagem dinâmica**. Maringá: M.H.Miranda Neto, 2006. p.17-19.
30. NASSIF, M.C. et al. Estrógeno versus isquemia cerebral: hormônio feminino como agente neuroprotetor. **Infarma**, Rio Grande do Sul, v.17, n. 3/4, p. 57-60. 2005.
31. NUNES, P.V.; FORLENZA, O.V.; GATTAZ, W.F. Lítio e neuroproteção: novos usos potenciais em psiquiatria. **Rev. psiquiatr. Clín.**, São Paulo, v. 6, n. 34, p.294-295. jun/ago. 2007.
32. ODA, J.Y.; SANT'ANA, D.M.G.; CARVALHO, J. Plasticidade e regeneração funcional do sistema nervoso: contribuição ao estudo de revisão. **Arq. Cienc. Saúde Unipar**. Cascavel, v.6, n.2, p. 171-176, maio/ago. 2002.
33. OKAMOTO, I.H.; BERTOLUCCI, P.H.F. Exame neuropsicológico no diagnóstico diferencial nas demências primárias. **Rev. Neurociências**, São Paulo: Universidade Federal de São Paulo, v.6, n.3, p.119-125. 1998.
34. OLIVEIRA, A.P.R. **Avaliação clínico-comportamental e histopatológica do encéfalo de Gerbil submetidos a isquemia cerebral experimental induzida por oclusão permanente da artéria carótida**. 2005. 91 f. Dissertação (Mestre em promoção da saúde) – Universidade de França, França.

35. PIRES, S.L.; GAGLIARDI, R.J.; GORZONI, M.L. Estudo das frequências dos principais fatores de risco para acidente vascular cerebral isquêmico em idosos. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, São Paulo, v.62, n.3b, p. 844-851, Mar/Maio. 2004.
36. PORTO, P.; HERMOLIN, M.; VENTURA, P. Alterações neuropsicológicas associadas à depressão. **Rev. bras.ter. comport. Cogn.**, São Paulo, v.4, n.1, p.63-70. jun/set. 2002.
37. RADANOVIC, M. Características Do Atendimento De Pacientes Com Acidente Vascular Cerebral Em Hospital Secundário. **Arq Neuropsiquiatr.**, São Paulo, v.58, n.1, p.99-106. mar/out. 2000.
38. RIGATTI, M; TREVISOL-BITTENCOURT, P.C. Causas De Epilepsia Tardia Em Uma Clínica De Epilepsia Do Estado De Santa Catarina. **Arq Neuropsiquiatr.**, Santa Catarina, v.53, n.3B, p.787-792. 1999.
39. ROYDEN, J.RH. **Neurologia de Netter**. Porto Alegre: Artmed, 2006. p.355-374.
40. RUBIN, E. et al. **Rubin Patologia: Bases clínico patológicas da medicina**. Trad. Giuseppe Taranto et al. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, p. 2-9, 15-22, 24-33.
41. SANT, C.R. et al. Abordagem fisioterapêutica na doença de Parkinson. **RBCEH**, Passo Fundo, v.5, n.1, p.80-89. jan/jun. 2008.
42. SILVERTHORN, D.U. **Fisiologia humana: uma abordagem integrada**. Trad. Ivana Beatrice Mânica da Cruz. 2ª ed. Trad. Ivana B.M. Cruz. Barueri: Manole, 2003. p.215-239, 252-275, 282-289.
43. SMITH, M.A.C. Doença de Alzheimer. **Rev. Bras. Psiquiatr**, São Paulo, v. 21, n. 2, p. 03-07. Out. 1999.
44. SPENCE, A.P. **Anatomia humana básica**. 2ª ed. Trad. Edson Aparecido Liberti. São Paulo: Manole, 1991. p. 355-411.
45. TORTORA, G.J.; GRABOWSKI, S.R. **Princípios de Anatomia e Fisiologia**. 10ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007. p. 349-355, 364-364, 368-369.
46. VALENÇA, M.M.; VALENÇA, L.P.A.A. Etiologia Das Crises Epilépticas Na Cidade Do Recife, Brasil: Estudo De 249 Pacientes. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, São Paulo, v. 58, n.4, p. 1064-1072. 2000.
47. ZÉTOLA, V.H.F. et al. Acidente vascular cerebral em pacientes jovens: Análise de 164 casos. **Arq Neuropsiquiatr.**, Curitiba, v.59, n.3-B, p. 740-745, maio/maio. 2001.

## PRÓSTATA E PRINCIPAIS PATOLOGIAS

### PROSTATE AND MAJOR DISEASES

RAUL MARCIEL CASADO. Acadêmico do Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade INGÁ.

RAFAELA ASSONI CASADO. Acadêmico do Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade INGÁ.

LEANDRO SILVA PIVATO. Professor Assistente da Faculdade Ingá.

**Endereço para correspondência:** Leandro Silva Pivato. Rua Rio Congoínhas, 1913-Parque Res. Tuiuti. CEP: 87043-210, Maringá, Paraná, Brasil. [lehandruls@yahoo.com.br](mailto:lehandruls@yahoo.com.br)

#### RESUMO

O presente trabalho trata-se de um estudo de natureza bibliográfica que teve como objetivo principal realizar uma descrição sobre a próstata e suas principais patologias. A próstata é uma glândula acessória e exclusiva do sistema reprodutor masculino, responsável por produzir e secretar o líquido prostático que juntamente com as secreções das vesículas seminais, das glândulas bulbouretrais e os espermatozoides, formam o sêmen cuja função é nutrir, proteger e transportar os espermatozoides até seu encontro com ovócito. Com o avançar da idade, a próstata sofre várias alterações, tornando-se susceptível à várias patologias, entre elas as prostatites, a hiperplasia prostática benigna (HPB) e o câncer de próstata. Porém quanto mais cedo forem diagnosticadas maiores serão as chances de cura, possibilitando uma resposta mais adequada aos tratamentos escolhidos e assim evitando procedimentos mais radicais.

**PALAVRAS-CHAVE:** Próstata, Prostatite, Hiperplasia Prostática Benigna, Câncer de Próstata.

#### ABSTRACT

This work is a bibliographical study that aimed at providing a description of the prostate and its major diseases. The prostate is an accessory and exclusive gland of the male reproductive system responsible producing and secreting prostatic fluid which together with the secretions of the seminal vesicles, bulbourethral glands and the spermatozoons form the sperm whose function is to nurture, protect and transport the spermatozoons until their met the oocyte. With advancing age, the prostate undergoes several changes, becoming susceptible to several diseases, among them prostatitis, benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostate cancer. Than, the sooner they are diagnosed, better the chances of cure, marking possible a suitable response to treatments chosen and thus avoiding more radical procedures.

**KEY WORDS:** prostate, prostatitis, benign prostatic hyperplasia, prostate cancer.

## INTRODUÇÃO

A Próstata é uma glândula acessória e exclusiva do sistema reprodutor masculino, encontra-se situada abaixo da bexiga, envolvendo a porção inicial da uretra e também os ductos ejaculatórios. Seu tamanho e função são estimulados pela testosterona, o hormônio sexual masculino (TOFANI & VAZ, 2007; ORTIZ & AMBROGINI, 2006).

Sua função é produzir e secretar o líquido prostático que é de grande importância, pois juntamente com as secreções das vesículas seminais, das glândulas bulbouretrais e os espermatozoides, formam o sêmen, o qual é responsável pelo transporte e constitui fonte de energia para os espermatozoides (LEBOFFE, 2005; GARTNER & HIATT, 2003; TORTORA & GRABOWSKI, 2002).

Com o passar dos anos, a próstata torna-se susceptível a várias patologias. Entre elas destacam-se as prostatites, a Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) e o câncer de próstata. (ORTIZ & AMBROGINI, 2006).

### Anatomofisiologia da Próstata

A Próstata é uma glândula acessória do sistema reprodutor masculino, do tamanho de uma noz, é um órgão sólido com massa em torno de 20 gramas, situada logo abaixo da bexiga, envolvendo a porção inicial da uretra e também os ductos ejaculatórios. Somente os homens possuem esta glândula, e o seu tamanho e função são estimulados pela testosterona, o hormônio sexual masculino produzido pelas células intersticiais de Leydig localizadas entre os túbulos seminíferos nos testículos. O desenvolvimento da próstata inicia-se no período fetal e após um período de latência, ela volta a crescer no início da puberdade (TOFANI & VAZ, 2007; ORTIZ & AMBROGINI, 2006).

Esta glândula é responsável por produzir e secretar o líquido prostático que representa cerca de 30% do sêmen. A secreção prostática é um fluido de aspecto leitoso, branco, rico em ácido cítrico que é utilizado pelos espermatozoides como fonte de energia, fosfatase alcalina cuja função é neutralizar a acidez na uretra e no canal vaginal, fibrinolizina responsável pela quebra do coágulo formado pelo fibrinogênio do líquido seminal, e diversas enzimas proteolíticas tais como o antígeno prostático específico (PSA), lisozima e amilase responsáveis por liquefazer o sêmen após a ejaculação. O líquido prostático é de grande importância, pois juntamente com as secreções das vesículas seminais, das glândulas bulbouretrais e os espermatozoides, formam o sêmen, o qual é responsável pelo transporte e constitui fonte de energia para os espermatozoides (LEBOFFE, 2005; GARTNER & HIATT, 2003; TORTORA & GRABOWSKI, 2002).

Como descrito anteriormente, o tamanho e função da próstata são regulados por hormônios. O principal deles é a testosterona (T), que deve ser convertida no interior da próstata no androgênio ativo di-hidrotestosterona (DHT) por ação da enzima 5 alfa -redutase. Dentro das células glandulares a DHT se liga a proteína AR (andrógeno receptor). A DHT possui maior afinidade para AR que a testosterona. O complexo AR-DHT dentro das sucessões de DNA específicas, conhecido como elemento de resposta de andrógeno, leva a ativação das funções da célula, como crescimento e proliferação (SROUGI *et al.*, 2008; ORTIZ & AMBROGINI, 2006).

### Doenças da Próstata

Segundo Ortiz & Ambrogini (2006), com o passar dos anos, a próstata vai sofrendo várias alterações e dessa forma, se torna sede de várias patologias. Entre elas destacam-se os

processos inflamatórios, infecciosos ou não, denominados de prostatites, o aumento benigno da glândula, chamado de Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) e o câncer de próstata.

## **Prostatites**

A prostatite é uma condição inflamatória da próstata devido à infecção bacteriana. Histologicamente corresponde a um aumento das células inflamatórias no parênquima prostático. É o diagnóstico urológico mais comum em homens com menos de 50 anos de idade. As causas da prostatite podem estar relacionadas à infecção ascendente do trato urinário e a presença de doenças prostáticas pré-existentes como a hiperplasia prostática benigna (VALLE, 2007).

Segundo OLIVEIRA *et al.* (2005), a prostatite pode ser classificada em quatro categorias:

- Categoria I - Prostatite bacteriana aguda.
- Categoria II- Prostatite bacteriana crônica.
- Categoria III- Prostatite crônica/ Síndrome dolorosa pélvico crônico.  
Categoria IIIa- Prostatite não bacteriana crônica (Inflamatória).  
Categoria IIIb- Não Inflamatória ( Antiga prostatodinia).
- Categoria IV- Prostatite inflamatória assintomática.

O tratamento da prostatite aguda consiste na administração de antibióticos via parenteral com duração de 4 a 6 semanas. Como esquema inicial pode-se optar pela associação de um aminoglicosídeo com uma ampicilina. Após a melhora clínica, passa-se à terapêutica com fluoroquinolona via oral (BENDHACK & DAMIÃO, 1999).

O tratamento da prostatite crônica consiste de antibioticoterapia oral com trimetropina associado à sulfametoxazol com duração de 4 a 12 semanas. (OLIVEIRA *et al.*, 2005).

## **Hiperplasia Prostática Benigna (HPB)**

A hiperplasia prostática benigna (HPB) é a doença urológica de maior prevalência em homens com idade superior a 50 anos (BENDHACK & DAMIÃO, 1999). Está associada a sintomas miccionais irritativos e/ou obstrutivos com um impacto negativo na qualidade de vida, levando a que mais de 70% dos doentes sejam submetidos à terapêutica médica ou cirurgia. A prevalência da HPB aumenta progressivamente com a idade. Por volta dos 60 anos, 50% dos homens vão apresentar algum grau de hiperplasia, aos 85 anos, esse número sobe para 90%, porém, somente metade dos indivíduos que apresentam diagnóstico histológico de HPB vão ter manifestações clínicas decorrentes da hiperplasia (ORTIZ & AMBROGINI, 2006; SROUGI *et al.*, 2008; SANTOS *et al.*, 2006).

Segundo Srougi *et al.* (2008), a presença de testículos funcionantes (responsáveis pela produção de testosterona) e o envelhecimento representam os principais fatores para o desenvolvimento da Hiperplasia Prostática Benigna. Além desses, o risco aumenta quando há parentes de primeiro grau acometidos.

A HPB é definida histologicamente como um processo caracterizado pelo aumento das células do epitélio e do estroma prostático. É um tumor benigno situado na zona de transição periuretral, a partir do qual se desenvolve, deslocando os tecidos periféricos até a cápsula prostática e dessa forma, obstruindo o lúmen uretral. A Hiperplasia Prostática Benigna não evolui para câncer de próstata, uma vez que, são doenças que se desenvolvem em zonas prostáticas anatomicamente distintas, ou seja, os nódulos de HPB se desenvolvem na zona de transição, enquanto o carcinoma da próstata se desenvolve na zona periférica (OLIVEIRA *et al.*, 2005; SROUGI *et al.*, 2008).

O desenvolvimento de hiperplasia condiciona o aparecimento de sintomas miccionais resultantes de uma obstrução uretral propriamente dita, que produz sintomas obstrutivos (comprometimento do volume e da força do jato urinário, interrupção do fluxo, gotejamento terminal, hesitação) ou em consequência de uma reação do músculo detrusor à obstrução, que leva ao aparecimento de sintomas irritativos (noctúria, frequência diurna, urgência, disúria e sensação de esvaziamento vesical incompleto) (SROUGI *et al.*, 2008 ; BENDHACK & DAMIÃO, 1999).

A avaliação inicial de pacientes com manifestações clínicas decorrentes da HPB deve ser composta por história clínica, exame físico, exame retal da próstata, dosagem sérica do PSA (antígeno prostático específico) e exame de urina. A dosagem sérica da creatinina e citologia urinária são exames laboratoriais opcionais (SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE FAMÍLIA E COMUNIDADE, 2006).

Na história clínica, deverão ser enfocados: início e evolução dos sintomas, antecedentes cirúrgicos, história familiar de câncer prostático, disfunção sexual, hematuria, infecções do trato urinário, doenças neurológicas, diabetes, estenose uretral, retenção urinária prévia, cálculo vesical e o agravamento dos sintomas após o uso de medicações, tais como anticolinérgicos ou alfa-agonistas. O exame físico (EF) deverá ser iniciado por uma inspeção do abdome e genitália, buscando alterações relacionadas, como: globo vesical palpável, anomalias genitais, dermatite amoniacal ou a presença de secreção uretral. O toque retal é fundamental na avaliação dos pacientes com sintomas do trato urinário inferior. Neste exame, devem ser avaliadas a contração e a sensibilidade do esfíncter anal, reflexo bulbo-cavernoso, características prostáticas (volume, consistência, regularidade, limites, sensibilidade e mobilidade), vesículas seminais e parede retal. A presença de elementos anormais e sedimentos no exame laboratorial da urina detecta a presença de hematuria microscópica ou infecções do trato urinário. A dosagem sérica do antígeno prostático específico (PSA) serve para explorar a presença concomitante de câncer da próstata (OLIVEIRA *et al.*, 2005).

De acordo com Ortiz & Ambrogini (2006), existem várias formas de tratamento para pacientes com hiperplasia prostática benigna, tais como observação vigilante do paciente (*watchful waiting*), tratamento medicamentoso, terapias minimamente invasivas e procedimentos cirúrgicos.

A observação vigilante é indicada somente para pacientes com sintomas leves ou moderados, que não apresentam complicações. Nesta conduta, o paciente é monitorado e seguido pelo seu médico, não recebe qualquer intervenção terapêutica (SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE FAMÍLIA E COMUNIDADE, 2006).

O tratamento medicamentoso inclui quatro tipos de medicamentos: os alfa-bloqueadores, inibidores da 5-alfa-redutase, terapia combinada e fitoterápicos. Os alfa-bloqueadores como alfazosina, doxazosina, tansulosina e terazosina atuam bloqueando os receptores alfa-1-adrenérgicos no músculo liso existente no estroma prostático, uretra e colo vesical. Adicionalmente, alguns podem atuar em nível medular induzindo a apoptose celular prostática. A utilização de alfa-bloqueadores no tratamento da HPB baseia-se no fato de que o aumento do tônus da musculatura lisa prostática, mediada por receptores alfa-1-adrenérgicos, seria um dos fatores geradores do processo obstrutivo. Os inibidores da 5-alfa-redutase como a finasterida e a dutasterida, atuam bloqueando a conversão de testosterona em seu metabólito mais ativo (dihidrotestosterona), desta forma leva a uma redução no volume prostático além de reduzir a possibilidade de retenção urinária aguda e alívio dos sintomas. A utilização da terapia combinada reduz os riscos de retenção urinária aguda e da necessidade de procedimentos invasivos em pacientes com HPB, quando comparada à terapia isolada. Apesar da fitoterapia ser uma opção amplamente utilizada no tratamento da HPB, apenas um pequeno número de estudos controlados e randomizados encontra-se disponíveis para a avaliação. Suspeita-se que o alívio dos sintomas seja decorrente da própria história natural da



doença, que apresenta períodos de melhora, e não necessariamente pela ação do medicamento (SANTOS *et al.*, 2006).

As terapias minimamente invasivas incluem: termoterapia transuretral com microondas; ablação transuretral com agulha; endopróteses uretrais ou *stents*; dilatação uretral com balão; ultra-som focado de alta intensidade; coagulação intersticial com laser; termoterapia induzida por água e injeção intraprostática de etanol. Dentre os tratamentos minimamente invasivos, se destacam os procedimentos que utilizam o princípio da termoterapia que consiste em elevar a temperatura intraprostática a 45 - 70 graus centígrados, causando necrose de coagulação no tecido prostático. As altas temperaturas são atingidas com o uso de microondas, ondas de radio-frequência, ultra-som de alta intensidade, com a água e com o laser intersticial. A termoterapia apresenta melhores resultados que a terapia medicamentosa, mas é menos efetiva que a cirurgia no alívio dos sintomas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE FAMÍLIA E COMUNIDADE, 2006; SANTOS *et al.*, 2006).

A cirurgia é indicada para pacientes sintomáticos. É também indicada como principal forma de tratamento em pacientes que já apresentam complicações decorrentes da HPB como retenção urinária aguda, hematúria macroscópica persistente, infecções urinárias recorrentes, cálculos vesicais e insuficiência renal. Dentre os vários métodos cirúrgicos, os mais utilizados são a ressecção transuretral (RTU) e a cirurgia aberta (BENDHACK & DAMIÃO, 1999).

## **Câncer**

O câncer é uma doença causada por mutações genéticas que proporciona às células algumas características especiais como capacidade de proliferação descontrolada, perda de resposta a fatores de inibição de crescimento, evasão de apoptose, capacidade de invadir outros tecidos e produção de novos vasos sanguíneos (MARTINEZ *et al.*, 2006; TOSCANO *et al.*, 2008).

O desenvolvimento das formas mais comuns de câncer resulta de uma interação entre fatores endógenos e ambientais, sendo o mais notável desses fatores a dieta. Acredita-se que cerca de 35% dos diversos tipos de câncer ocorrem em razão de dietas inadequadas. Outros fatores ambientais, tais como o tabagismo, a obesidade, a atividade física e a exposição a tipos específicos de vírus, bactérias e parasitas, também apresentam um certo grau de importância (GARÓFOLO *et al.*, 2004).

Os cânceres são resultados de mutações em genes que participam do controle dos processos de proliferação e morte celular. As mutações ocorrem em uma única célula somática, que perde seu controle normal de diferenciação e começa a se multiplicar desordenadamente, dividindo-se continuamente. Mas, aproximadamente 5% de todos os cânceres, são hereditários e nestes as mutações são de linhagem germinativa já estando presentes em todas as células do corpo. Uma vez iniciado, por ambos os mecanismos, o câncer se desenvolve pelo acúmulo de danos genéticos adicionais através de mutações nos genes que codificam a maquinaria celular que repara o DNA danificado. As falhas nestes genes causam uma cascata de mutações em um número cada vez maior de genes que controlam a proliferação celular e o reparo aos danos no DNA, dando origem a uma nova linhagem de células tumorais (BORGES-OSÓRIO & ROBINSON, 2001; NUSSBAUM *et al.*, 2002).

## **Câncer de próstata**

O câncer de próstata é uma proliferação descontrolada de células da próstata, que invade tecidos paralelos ou espalham-se pelo corpo. É a neoplasia mais freqüente no sexo masculino, no Brasil. Conforme estimativas do Instituto Nacional do Câncer o carcinoma de

próstata permanece em segundo lugar na incidência, perdendo apenas para o câncer de pele não-melanoma, e na mortalidade, é superado apenas pelo câncer de pulmão. Em valores absolutos, é o sexto tipo mais comum no mundo e o mais prevalente em homens, representando cerca de 10% do total de cânceres. Sua taxa de incidência é cerca de seis vezes maior nos países desenvolvidos em comparação aos países em desenvolvimento. É considerado um câncer da terceira idade, uma vez que, cerca de três quartos dos casos no mundo ocorrem a partir dos 65 anos (INCA, 2010).

Até o final da década de 80, a incidência de câncer de próstata era estável, no entanto, no início da década de 90 houve um aumento na incidência desta neoplasia. A elevação tem sido atribuída ao aumento e envelhecimento da população, melhoria na qualidade dos sistemas de informação e devido a uma melhor identificação de casos subclínicos, facilitada pela expansão de técnicas de rastreamento, como o PSA, o qual foi introduzido no início da década de 90. (GRAZIOTTIN *et al.*, 2009; MIRANDA *et al.*, 2004; DINI & KOFF, 2006; GOMES *et al.*, 2008; FONSECA *et al.*, 2007; INCA, 2009).

Segundo Srougi *et al.* (2008), o câncer de próstata apresenta duas características bem peculiares. A sua incidência aumenta com a idade, atingindo quase 50 % dos indivíduos com 80 anos. Além disto, o câncer de próstata é encontrado em um número elevado de indivíduos, sem lhes causar qualquer mal. O grande problema é que, na grande maioria das vezes, o câncer de próstata, na sua fase inicial, não apresenta nenhum sintoma. Numa fase adiantada, começará a obstruir a urina, como ocorre com o tumor benigno (HBP), mas o tratamento curativo já é mais difícil.

### *Causas e fatores de risco*

As causas reais não são bem conhecidas, porém existem alguns fatores de risco tais como: idade, hereditariedade, raça, hormônios e alimentação. Dentre eles destacam-se a idade, a hereditariedade e raça (DORNAS *et al.*, 2008 ; BRASIL, 2002).

A idade representa um fator de risco importante para o desenvolvimento de câncer de próstata, uma vez que, tanto a incidência quanto a mortalidade aumentam de forma substancial após os 50 anos (INCA, 2010).

A hereditariedade também é outro fator importante, pois se indivíduos da mesma família apresentarem câncer de próstata antes dos 60 anos, o risco pode aumentar de 3 a 10 vezes comparado com a população em geral. Quanto maior o número de familiares acometidos, maior é o risco de desenvolver a doença (BRASIL, 2002; INCA, 2010).

A incidência do câncer de próstata é aproximadamente 70% maior em negros e 70% menor em orientais e índios quando comparado com a frequência em brancos. Já a mortalidade é cerca de 3 vezes maior em negros, isto está relacionado não apenas a fatores genéticos, mas também devido ao menor acesso aos cuidados de saúde (SROUGI *et al.*, 2008).

Estudos demonstraram que os hormônios não constituem agentes carcinogênicos em relação a próstata. Eles apenas aceleram o crescimento da neoplasia se ela já existir, uma vez que, o hormônio masculino (testosterona) é importante para o crescimento dos órgãos reprodutores (SROUGI *et al.*, 2008).

Dietas ricas em gordura, sobretudo as gorduras saturadas (origem animal), e dietas ricas em carne podem auxiliar o surgimento de câncer de próstata. A influência que a dieta pode exercer sobre a gênese do câncer ainda é incerta, não sendo conhecidos os exatos componentes ou através de quais mecanismos estes poderiam estar influenciando o desenvolvimento do câncer da próstata. Porém, já está comprovado que uma dieta rica em frutas, verduras, legumes, grãos e cereais integrais, e com menos gordura, principalmente as de origem animal, não só pode ajudar a diminuir o risco de câncer, como também de outras doenças crônicas não transmissíveis (INCA, 2010).

## **Etiologia e evolução**

Todo homem nasce programado para ter câncer da próstata, pois todos carregam em seu código genético os chamados "proto-oncogenes", que dão a ordem para uma célula normal se transformar em outra maligna. Isto só não ocorre indiscriminadamente porque a função dos proto-oncogenes é antagonizada por outro grupo de genes protetores, chamados de "supressores", dos quais os mais conhecidos são o p53 e o p21. Estes genes promovem o suicídio das células toda vez que elas sofrem um processo de degeneração maligna, num fenômeno conhecido como apoptose. O câncer da próstata surge porque as múltiplas divisões celulares, que ocorrem em todos os seres vivos, acompanham-se de discreta fragmentação dos cromossomos, que vão se privando de parte do seu material genético. Com o decorrer dos anos acumulam-se perdas dos genes supressores, que libera a atividade dos proto-oncogenes e permite a degeneração das células prostáticas (MORITZ *et al.*, 2005; SROUGI *et al.*, 2008).

De acordo com Srougi *et al.* (2008), a evolução dos pacientes com carcinoma da próstata é imprevisível, depende de vários parâmetros tais como: o estagio inicial do tumor, o escore histológico, o volume da neoplasia, as medidas de PSA e o número de fragmentos de biópsia envolvidos.

Sob o ponto de vista histológico, as neoplasias da próstata costumam ser classificadas em função do grau da distorção glandular. Para isso os dois principais sistemas utilizados são: Sistema de Gleason, cujo objetivo é informar sobre a provável taxa de crescimento do tumor e sua tendência a disseminação, além de ajudar na determinação do melhor tratamento para o paciente, e o Estadiamento TNM (tumor, nódulos, metástases), este descreve a extensão do tumor primário (T), a presença ou ausência de acometimento linfonodal (N) e a presença ou ausência de metástase (M) (SROUGI *et al.*, 2008).

## **Diagnóstico**

O diagnóstico precoce do câncer de próstata possibilita uma resposta mais adequada aos tratamentos escolhidos, evitando procedimentos mais radicais e aumenta as chances de cura. É realizado através de três exames: exame digital retal (toque retal), dosagem de PSA (Antígeno Prostático Específico) e ultra-sonografia transretal da próstata com biópsia. O diagnóstico definitivo da próstata é realizado através do estudo histopatológico do tecido obtido pela biópsia da próstata, que é indicada sempre quando houver anormalidades no toque retal ou na dosagem do PSA (BRASIL, 2002).

O exame de toque retal é aquele em que o médico especialista introduz o dedo indicador, recoberto por uma luva, no ânus do paciente a fim de palpar a porção anterior do reto, que é a região onde se localiza a próstata. Se há um aumento da glândula, presença de endurecimento ou nódulos, o examinador pode definir aonde se localiza essa alteração e recomendar outros exames mais detalhados. O indivíduo do sexo masculino, a partir dos 40 anos, deve realizar o exame do toque retal pelo menos uma vez por ano. A vantagem deste exame é que ele não é invasivo e não tem custos, porém a taxa de detecção conseguida unicamente pelo toque retal é relativamente baixa (SILVA, 2005).

A dosagem de PSA ou Antígeno Prostático Específico é um exame no qual se mede o nível de antígeno produzido pela próstata presente no plasma sanguíneo. O PSA é uma glicoproteína de cadeia simples, produzida pelo epitélio dos ácinos glandulares, encontrado no interior do lúmen dos ductos prostáticos. Fisiologicamente tem função de liquefação do líquido seminal. Valores acima de 4.0 ng/ml podem significar o crescimento de um câncer, porém o PSA não é específico para o câncer de próstata, visto que, ele é produzido pelas células epiteliais da próstata e não especificamente pela célula cancerosa, podendo encontrar-se valores elevados em outras situações como: Prostatite, hiperplasia prostática benigna, manipulação prostática e atividade sexual. Caso o médico acredite que a elevação do PSA seja decorrente de outras situações, o paciente deverá esperar e repetir o teste de PSA o mais breve

possível e, se necessário, fazer uma biópsia depois (SILVA, 2005; GRAZIOTTIN *et al.*, 2009; ARRUDA *et al.*, 2003).

A ultra-sonografia transretal permite efetuar determinações precisas do volume da massa prostática e identificar lesões suspeitas de malignidade. Porém somente 37,5% das lesões malignas da próstata são detectáveis. O principal papel da ultra-sonografia transretal no câncer de próstata é permitir uma biópsia sistemática e direcionada a áreas suspeitas, pois assegura a retirada adequada de amostras da glândula. O diagnóstico é comprovado através da biópsia. A biópsia é realizada utilizando-se agulhas ocas que são injetadas em diferentes áreas do órgão para coletar amostras (SILVA, 2005; DORNAS *et al.*, 2008).

Segundo Calvet *et al.* (2003), as biópsias quando realizadas adequadamente, são fonte de inúmeras informações pois podem ser utilizadas para o estudo da cápsula, tecidos periprostáticos, espaços perineurais, quantificação de tumor nos fragmentos, podendo estimar, com isto, a multifocalidade, o volume do tumor e a extensão extraprostática.

Como mencionado anteriormente, o diagnóstico do câncer de próstata, é realizado pelo estudo histopatológico do tecido obtido pela biópsia da glândula. O relatório anatomopatológico deve apresentar a graduação histológica do sistema de Gleason. Com a graduação histológica, as células cancerosas são comparadas às células prostáticas normais (BRASIL, 2002).

Segundo Brasil (2002), a escala de graduação do câncer de próstata varia de 1 a 5, como segue:

- Grau 1- Geralmente as células são pequenas e uniformes, formam glândulas regulares, com pouca variação de tamanho e forma, apresentam bordos bem definidos, densamente agrupadas, distribuídas homoganeamente e com pouco estroma entre si;
- Grau 2- As células variam mais em tamanho e forma e as glândulas, ainda uniformes, mostram-se frouxamente agrupadas e com bordos irregulares;
- Grau 3- As células variam ainda mais em tamanho e forma, constituindo glândulas muito pequenas, uniformes, alongadas, individualizadas e anarquicamente espalhadas pelo estroma. Podem formar massas fusiformes ou papilíferas, com bordas lisas;
- Grau 4- Muitas das células estão fusionadas em grandes massas amorfas ou formando glândulas irregulares, que são distribuídas anarquicamente, exibindo infiltração irregular e invadindo os tecidos adjacentes. As glândulas podem apresentar, ainda, células pálidas e grandes, com padrão hipernefróide;
- Grau 5- Tumor anaplásico. A maioria das células está agrupada em grandes massas que invadem os órgãos e tecidos vizinhos. As massas de células podem exibir necrose central, com padrão de comedocarcinoma. Muitas vezes, a diferenciação glandular pode não existir: padrão de crescimento infiltrativo tipo cordonal ou de células soltas.

Ainda segundo Brasil (2002), para obter-se o escore total da classificação de Gleason, que varia de 2 a 10, o patologista deve graduar de 1 a 5 as duas áreas mais freqüente do tumor e somar os resultados. Escores entre 2 e 4 significam que o câncer provavelmente terá um crescimento lento; entre 5 e 7 pode significar um crescimento lento ou rápido e entre 8 e 10 significa um câncer de crescimento muito rápido.

- Gleason de 2 a 4- existe aproximadamente 25% de chance do câncer disseminar-se para fora da próstata em 10 anos, com danos em outros órgãos afetando a sobrevida;
- Gleason de 5 a 7- existe aproximadamente 50% de chance do câncer disseminar-se para fora da próstata em 10 anos, com danos em outros órgãos afetando a sobrevida;

- Gleason de 8 a 10 - existe aproximadamente 75% de chance do câncer disseminar-se para fora da próstata em 10 anos, com danos em outros órgãos, afetando a sobrevivência.

Segundo Srougi *et al.* (2008) e Dornas *et al.* (2008), o sistema mais utilizado para classificar o estadiamento do câncer de próstata é o TNM (Tumor, Nódulo, Metástase) (Quadro 01).

Para a pesquisa de metástases, a cintilografia óssea é fundamental no estadiamento da doença. Ela mostra se o tumor se espalhou para os ossos. É indicada para todo paciente portador de câncer de próstata com PSA acima de 20 ng/ml e PSA entre 10-20 ng/ml com graduação histológica de Gleason maior ou igual 7. Deve-se levar em consideração esses mesmos parâmetros para a pesquisa de metástases linfonodais utilizando-se métodos de imagem pélvica como o ultra-som, a tomografia computadorizada ou a ressonância magnética (BRASIL, 2002).

### **Tratamento e prevenção**

Ao se planejar o tratamento do câncer de próstata, deve-se levar em consideração a idade, o estadiamento do tumor, o grau histológico, o tamanho da próstata, a expectativa de vida, os anseios do paciente e os recursos técnicos disponíveis. Dessa forma, o tratamento deve ser individualizado para cada paciente (BRASIL, 2002).

Para o tratamento do câncer localizado da próstata, utiliza-se a prostatectomia radical (cirurgia radical), a radioterapia e a observação vigilante. A prostatectomia radical consiste na remoção da próstata, vesículas seminais e gânglios à sua volta. Pode ser realizada por via retropúbica, aberta, perineal, laparoscópica ou robótica. Os principais efeitos colaterais são impotência sexual e incontinência urinária (SROUGI *et al.*, 2008; DORNAS *et al.*, 2008).

A radioterapia é um método capaz de destruir células tumorais, empregando feixe de radiações ionizantes, podendo ser dividida em duas modalidades: Radioterapia externa e radioterapia intersticial (braquiterapia). A radioterapia externa consiste na aplicação de radiações em toda a área prostática. Apresenta como efeitos colaterais alterações gastrintestinais e cistite actínica. A radioterapia intersticial consiste na aplicação de pequenas partículas radioativas “sementes” colocadas diretamente dentro do tumor e assim obter altas doses de radiações. Esta terapia está indicada isoladamente aos pacientes com bom prognóstico (T1-T2a, PSA<10 ng/ml, Gleason <7) ou complementar a radioterapia externa para os pacientes com pior prognóstico. Pode causar algumas complicações tais como: impotência sexual, incontinência urinária e estenose de uretra ou colovesical (BRASIL, 2002).

A observação vigilante consiste em apenas vigiar o doente. É aplicada somente em pacientes acima de 75 anos com expectativa de vida limitada e tumores de crescimento lento (BRASIL, 2002).

Para pacientes com câncer de próstata localmente avançado, ou seja, neoplasias que apresentam extensão da doença para os tecidos periprostáticos, mas sem metástases aparentes, níveis de PSA superiores a 20 ng/ml, casos com escore de gleason 9-10 ou 100% dos fragmentos da biópsia positivas para tumor, o tratamento mais adequado é o emprego de hormonioterapia anti-androgênica por três anos, associado à radioterapia externa iniciada no 3º ou 4º mês de tratamento. Outra opção que vem sendo proposta é a realização de cirurgia radical, associada à radioterapia externa local no pós-operatório. A Hormonioterapia consiste na utilização de agentes farmacológicos que antagonizam o efeito estimulante dos andrógenos (testosterona) e dessa forma reduzem o crescimento do tumor. O principal efeito colateral é a perda do apetite sexual (SROUGI *et al.*, 2008).

<b>Sigla</b>	<b>Estadiamento</b>	<b>Avaliação</b>
T	Tumor primário	Tx – o tumor não pode ser avaliado
		T0 – sem evidência de tumor primário
T1	Tumor clinicamente não palpável ou visível por método de imagem	T1a – Tumor incidental – achado histopatológico em ≤5% do tecido de ressecção;
		T1b – Tumor incidental – achado histopatológico em >5% do tecido de ressecção;
		T1c – Tumor identificado por biópsia por agulha (PSA elevado);
T2	Tumor confinado à próstata	T2a – Tumor engloba metade de um dos lobos ou menos;
		T2b – Tumor engloba mais da metade de um lobo, mas não os dois lobos;
		T2c – Tumor engloba ambos lobos;
T3	Tumor além da cápsula prostática	T3a – Extensão extracapsular (unilateral ou bilateral);
		T3b – Tumor envolve a vesícula seminal (uma ou ambas);
T4	Tumor fixo ou invade estruturas adjacentes além das vesículas seminais: colo vesical, esfíncter externo, reto, músculos elevadores ou parede pélvica	
N	Envolvimento linfonodal regional	Nx – Linfonodos regionais não avaliados;
		N0 – Sem metástases para linfonodos regionais;
		N1 – Metástases linfonodais regionais;
M	Metástases à distância:	Mx – Metástases à distância não avaliadas;
		M0 – Ausência de metástase à distância;
		M1 – Metástase à distância: M1a – Linfonodos não-regionais; M1b – Ossos; M1c – Outros órgãos;

**Quadro 1:** Sistema TNM para classificação do estadiamento do câncer de próstata  
Fonte: Srougi et al. (2008) e Dornas et al. (2008).

Srougi *et al.* (2008), enfatiza que a supressão androgênica representa o método mais eficiente e objetivo para deter a evolução do câncer de próstata nas suas fases mais avançadas (disseminado), ou seja que sofreram metástase, uma vez que a testosterona estimula a função e a proliferação das células prostáticas. A supressão da atividade androgênica pode ser realizada de várias formas: orquiectomia bilateral (castração); supressão da liberação hipotalâmica ou hipofisária de LH e FSH, respectivamente através de estrógenos (ex.: dietilstilbestrol) ou análogos do LHRH (buserelina, goserelina, leuprolida) e bloqueio da ação periférica da testosterona através dos anti-androgênicos (flutamida, nilutamida, bicalutamida e ciproterona). Do ponto de vista clínico, a orquiectomia e a estrogenoterapia representam as alternativas mais eficazes. Os análogos do LHRH apresentam uma eficiência um pouco menor e os anti-androgênicos periféricos são os que menos atuam.

Segundo Pinto (2007), o bloqueio androgênico produz respostas de 70% a 90% dos casos. A orquiectomia é a forma mais simples e rápida de se obter um bloqueio androgênico. No bloqueio androgênico, apesar de ser muito eficiente na regressão da doença e no alívio dos sintomas, a maior parte dos homens desenvolvem a doença hormônio-dependente (hormônio-

refratário), ou seja, o tumor adquire autonomia e passa a se proliferar mesmo na ausência de testosterona. Além disso, o bloqueio androgênico provoca diversos efeitos colaterais como: ondas de calor, perda da libido, perda da massa muscular, fadiga, ginecomastia, déficit cognitivo, perda óssea, anemia, depressão e problemas cardíacos. De acordo com Brasil (2002), quando o paciente desenvolve a doença hormônio-dependente, o tratamento indicado é o bloqueio adrenal com glicocorticóides ou cetoconazol, e quimioterapia com mitroxantona e taxanes.

Conforme dados do INCA não são conhecidas formas específicas de prevenção do câncer de próstata. Porém, alguns hábitos dietéticos podem reduzir os riscos de câncer de próstata. Pensando nisso, tem-se recomendado uma alimentação com baixo teor de gordura animal, consumo de frutas, vegetais ricos em carotenóides (como o tomate e a cenoura) e leguminosos (como feijão, ervilhas e soja). Além desses, alguns componentes naturais dos alimentos, como as vitaminas (A, D e E) e minerais (selênio) possivelmente desempenham um papel protetor (INCA, 2010; GOMES *et al.*, 2008; SROUGI *et al.*, 2008).

## REFLEXÕES

A próstata é um órgão que, com o passar dos anos pode sofrer inúmeras alterações, passando a ser sede de várias patologias, dentre as quais destaca-se o câncer de próstata. Tal tipo de câncer ocupa o segundo lugar em incidência entre homens, sendo causa de inúmeras mortes. Acredita-se que um dos fatores que favoreça a alta incidência de mortalidade seja o preconceito e a falta de informação acerca dos testes de diagnóstico precoce, que levam a maiores chances de cura.

A adesão ao tratamento também é um fator relevante, uma vez que muitos homens o negam devido ao fato dos efeitos colaterais estarem relacionados à impotência e infertilidade, o que se torna um problema de ordem psicossocial. Abandonar o preconceito é fundamental para uma resposta mais favorável dos tratamentos escolhidos evitando procedimentos mais radicais.

## BIBLIOGRAFIA

1. ARRUDA, H. O. et al. PSA and anthropometric measurements among, Amazon Indians: na evaluation of the Parkatejê community. **Rev Saúde Pública**. p.37-45, 2003, ISSN: 0034-8910.
2. BENDHACK, D. A.; DAMIÃO, R. **Guia Prático de Urologia**. 1.ed. Rio de Janeiro: SBU- Sociedade Brasileira de Urologia; São Paulo: BG Cultural, 1999.
3. BORGES-OSÓRIO, M. R.; ROBINSON, W. M. Genética e Câncer. **Genética Humana** 2ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2001, p. 279-281.
4. BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Programa nacional de controle do câncer da próstata: documento de consenso**.-Rio de Janeiro: INCA, 2002.
5. CALVET, A. C. et al. Avaliação da extensão da neoplasia em câncer de próstata: valor de PSA, da percentagem de fragmentos positivos e da escala de Gleason. **Rev Assoc Med Brás**, São Paulo: v.59, n.3, p. 250-254, 2003.
6. DINI, L. I., KOFF, W. J. Perfil do Câncer de Próstata no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. **Ver Assoc Med Brás**, v.52, n.1, p.28-31, 2006.
7. DORNAS, M. C. et al. Câncer de Próstata. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ**. Ano 7, p. 100-107, jan. /jun., 2008.
8. FONSECA, R. P. et al. Recidiva bioquímica em câncer de próstata: artigo de revisão. **Revista brasileira de cancerologia**, v. 53, n.2, p. 167-172, 2007.
9. GARÓFOLO, A. et al. Dieta e câncer: um enfoque epidemiológico. **Rev Nutr**, Campinas. v.17, n.4, out. /dez., 2004, ISSN. 14-15-5273.
10. GARTNER, L. P.; HIATTI, J. L. **Tratado de Histologia em cores**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.
11. GOMES, R. et al. A prevenção do câncer de próstata: uma revisão da literatura. **Ciência & Saúde coletiva**, v.13, n.1, p.235-246, 2008, ISSN: 1413-8123.

12. GRAZIOTTIN, T. et al. Rastreamento e diagnóstico de câncer de próstata. **Revista da AMRIGS**, Porto Alegre. v.53, n.2, p.179-183, abr./jun, 2009.
13. INCA. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativas da Incidência e mortalidade por câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2009.
14. INCA. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa 2010**. Disponível em: <[http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/index.asp?link=conteudo\\_view.asp&ID=5](http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/index.asp?link=conteudo_view.asp&ID=5)>. Acesso em: 26 Jul. 2010.
15. LEBOFFE, M.J. **Atlas Fotográfico de Histologia**. 1ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.
16. MARTINEZ, M. A. R. et al. Genética molecular aplicada ao câncer cutâneo não melanoma. **An Bras Dermatol**, v. 81, n.5, p. 405-419, 2006.
17. MIRANDA, P. S. C. et al. Práticas de diagnóstico precoce de câncer de próstata entre professores da faculdade de medicina -UFMG. **Rev Assoc Med Brás**, São Paulo. v.50, n.3, p.272-283, 2004.
18. MORITZ, R. et al. Desdiferenciação do câncer da próstata após terapia antiandrogênica. **Rev Assoc Med Brás**, São Paulo v.54, n.2, p.117-120, 2005.
19. NUSSBAUM, R. L.; McINNES, R. R.; WILLARD, H. F. Genética e Câncer. **Thompson & Thompson Genética Médica**. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002, p. 275-293.
20. OLIVEIRA, V.; AMARAL, J.; FERAZ, L. HPB e prostatite. **Rev Port Clin Geral**, v.21 p.201-207, 2005.
21. ORTIZ, V.; AMBROGINI, C. **Hiperplasia Prostática Benigna**. Disponível em: <<http://www.medicinaatual.com.br/secao/per/pdf/36.pdf>>. Acesso em: 28 jul. 2010.
22. PINTO, C. F. Bloqueio Androgênico Intermitente no Câncer Avançado de Próstata. **Prática Hospitalar**, Ano 4, n.53, set./out, 2007.
23. SANTOS A. R.; CARVALHO A. P; RIBEIRO J. C. Terapêutica actual da Hipertrofia Benigna da Próstata. **Acta Urológica**, v.23, n.1, p. 93-99, 2006.
24. SILVA, F. C. Rastreo do cancro da próstata. **Acta urológica**, v.22, n.3, p.11-13, 2005.
25. SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE FAMÍLIA E COMUNIDADE. **Hiperplasia Prostática Benigna**. Disponível em <<http://www.projotodiretrizes.org.br/5volume/24-Hiperpla.pdf>>. Acesso em 23 jul. 2010.
26. SROUGI, M. et al. Doenças da próstata. **Ver Méd**, São Paulo, v.87, n.3, p.166-177, jul./set, 2008.
27. TOFANI, A. C. A.; VAZ, C. E. Câncer de Próstata, Sentimento de Impotência e Fracasso ante os Cartões IV e VI do Rorschach. **Revista Interamericana de Psicologia/ Interamerican Journal of Psychology**, v.41, n.2, p.97-204, 2007.
28. TORTORA, G. J.; GRABOWSKI, S. R. **Princípios de Anatomia e Fisiologia**. 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
29. TOSCANO, B. A. F. et al. Câncer: implicações nutricionais. **Com. Ciências Saúde**, v.19, n.2, p.171-180, 2008.
30. VALLE, et al. Aspectos citológicos do fluído seminal em um canino apresentando prostatite. **Acta Scientiae Veterinariae**, v.35, n.3, p.393-396, 2007.

