

UNINGÁ review



Qualis
CAPES B4

ISSN *online* 2178-2571



Nº**5(3)** Janeiro / Março January / March

2011

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

Corpo Editorial

Aissar Eduardo Nassif
Andrey Rogério Campos Golias
Ângela Maria Ruffo
Antonio Machado Felisberto Junior
Cleusa Maria Alves de Matos
Daiane Pereira Camacho
Edson Roberto Arpini Miguel
Eliane Aparecida Santos Carraro
Emilia Maria Barbosa Carvalho Kempinski
Fabiano Carlos Marson
Fábio Branches Xavier
Glaucia 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 CNP - 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 quinta edição – volume três - da Revista “UNINGÁ Review”, um projeto concebido para possibilitar a publicação de artigos científicos inéditos, de revisão da literatura ou relato de casos clínicos que possuam relevância em suas respectivas áreas do saber científico.

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 sexta edição, no mês de abril de 2011.

Boa leitura!

Mário dos Anjos Neto Filho
Editor-Chefe

1. **HOSPITALIZAÇÕES POR HIPERTENSÃO ARTERIAL NA REDE PÚBLICA DO BRASIL, 2005-2007.** Aline Fabiana HARTMANN; Roger dos Santos ROSA.....06
2. **O SISTEMA ABO E SUA SUSCETIBILIDADE À DETERMINADAS DOENÇAS.** Rafael Lopes PILOTO; Gabriela Bernardi MAIA; Bruno Hilser PAGLIA; Fernanda Otobone JACQUES; Geysse Freitas FERRARI.....18
3. **IMPORTÂNCIA DOS PROGRAMAS DE TRIAGEM PARA O GENE DA HEMOGLOBINA S.** Luciene Coutinho ZANOTTI; Fabiana Cristina DONOFRIO.....27
4. **COLEDOCOLITÍASE: ASPECTOS CLÍNICOS, DIAGNÓSTICOS E TERAPÊUTICOS.** Vanessa Cristina Leite MICK; Laís de VICO; Aissar Eduardo NASSIF.....32
5. **PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA AUTOIMUNE: RELATO DE CASO.** Fernanda TORRES; Fabiana Cristina DONOFRIO.....38
6. **USO DE ANFETAMINAS EM CAMINHONEIROS DE LONGO PERCURSO.** Tiago Augusto GRIGIO; Bruno Hilser PAGLIA; Rafael Lopes PILOTO; Geysse Freitas FERRARI; Fernanda Otobone JACQUES.....42
7. **O PAPEL DO GLUCAGON NA REVERSÃO DA CRISE HIPOGLICÊMICA.** Patricia Lopes BAVELLONI; Antonio Machado FELISBERTO JUNIOR.....49
8. **FIBROSE CÍSTICA E A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE.** Carolina Ribeiro PORTEL; Suely Aparecida Faker de ARAUJO.....60
9. **ENTEROCOLITE NECROSANTE: FATORES ASSOCIADOS.** Bruno César FERNANDES; Maria do Rosário MARTINS.....66
10. **OS BENEFÍCIOS DA POSIÇÃO PRONA NO PACIENTE ADULTO COM SÍNDROME DA ANGÚSTIA RESPIRATÓRIA AGUDA (SARA).** Leila MARTINELI; Nelly Lopes de Moraes GIL.....71
11. **APENDICITE NA GESTAÇÃO.** Felipe Dias Caldas da SILVA; Maiky José de OLIVEIRA; Edson Miguel ARPINI; Aissar Eduardo NASSIF.....76
12. **ADENOCARCINOMA PROSTÁTICO – REVISÃO DE LITERATURA.** Camila Colombari MEDEIROS; Lorena Borges Campos; Aissar Eduardo NASSIF.....83
13. **A HIDROQUINONA NO TRATAMENTO DO MELASMA.** Layanne Priscila Mendes ROCHA; Geysse Freitas FERRARI.....92
14. **EFEITO DO AGROTÓXICO À SAÚDE HUMANA: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.** Ariane De Cinque MARIANO; Nelly Lopes de Moraes GIL.....101
15. **OS DIVERSOS TESTES PARA MENSURAÇÃO DA MOBILIDADE DA FLEXÃO DA COLUNA LOMBAR – UMA REVISÃO DE LITERATURA.** Rafael Rossi do NASCIMENTO; Renan Luiz FERNANDES; Ely Cléa da Silva ZANATTA; Andrey Rogério Campos GOLIAS.....111
16. **ABORDAGENS FISIOPATOLÓGICAS E EPIDEMIOLÓGICAS DA ARTRITE REUMATÓIDE - ARTIGO DE REVISÃO.** Renan Luiz FERNANDES; Rafael Rossi do NASCIMENTO; Andrey Rogério Campos GOLIAS; Ely Cléa da Silva ZANATTA; Gisele BUSS.....120

HOSPITALIZAÇÕES POR HIPERTENSÃO ARTERIAL NA REDE PÚBLICA DO BRASIL, 2005-2007

HOSPITALIZATIONS BY HYPERTENSION IN PUBLIC NETWORK OF BRASIL, 2005-2007

ALINE FABIANA HARTMANN. Enfermeira. Especialista em Saúde Pública pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRS)

ROGER DOS SANTOS ROSA. Médico. Especialista em Saúde Pública; Toxologia Aplicada; e Medicina do Trabalho; Mestre em Administração; Doutor em Epidemiologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRS). Docente da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRS).

Endereço para correspondência: Aline Fabiana Hartmann. Rua Ramiro Barcelos, n.2400, Santana, CEP: 90035-003, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. E-mail: enf.hartmann@yahoo.com.br.

RESUMO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) afeta cerca de 600 milhões de pessoas e configura-se um grave problema de saúde pública. Cerca 60% a 80% dos casos de HAS podem ser tratados. Este trabalho objetiva dimensionar as hospitalizações por hipertensão arterial em pacientes da faixa etária dos 20 aos 69 anos, na rede pública do Brasil, no período de 2005 a 2007. Os dados foram obtidos através do Sistema de Informação Hospitalar do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS). As variáveis utilizadas foram faixa etária, unidade federativa, óbitos, internação em unidades de terapia intensiva (UTI), duração das internações e valores pagos. Observou-se que o número de internações vai aumentando de acordo com o envelhecimento. O maior volume de internações por hipertensão essencial – primária está na faixa dos 60 aos 69 anos, tanto no sexo masculino quanto no feminino (34% e 30,8%). A frequência de internações em UTI foi maior na faixa dos 50 aos 59 anos (32%). A letalidade hospitalar por hipertensão foi de 1,2% para homens e 0,8% para mulheres. A média de permanência foi de 4 e 3,5 dias, para o sexo masculino e feminino, respectivamente. O valor total gasto em hospitalizações por hipertensão foi de R\$ 76.013.076,95. A região Sudeste apresenta maior quantidade de internações (39,5%) e a Centro-Oeste apresenta maior risco de internação (86,5/100.000 habitantes). As hospitalizações por hipertensão pelo SUS reforçam a necessidade de políticas públicas voltadas ao fortalecimento da prevenção primária, no sentido de organizar a atenção no nível básico e diminuir o número de hospitalizações por HAS.

PALAVRAS-CHAVE: internações, hipertensão, SUS.

ABSTRACT

The systemic arterial hypertension (SAH) affects 600 million people and sets up a serious public health problem. Approximately 60% to 80% of cases of SAH can be treated. This work aims to scale the hospitalizations for hypertension in patients aged 20 to 69 years in the public

system in Brazil during the period 2005 to 2007. Data were obtained from the Hospital Information System of the Unified Health System (UHS). The variables used were age, Province, mortality, ICU stay, length of hospitalization and amounts paid. It was observed that the number of hospitalizations is increasing in accordance with aging. The bulk of admissions for essential hypertension - primary is in the range from 60 to 69 years, both in males and in females (34% and 30.8%). The frequency of ICU admissions was higher in the range of 50 to 59 years (32%). The hospital mortality for hypertension was 1.2% for men and 0.8% for women. The average stay was 3.5 days and 4 for males and females, respectively. The total amount spent on hospitalizations for hypertension was R \$ 76,013,076.95. The Southeast region has a higher number of admissions (39.5%) and Midwest has a higher risk of hospitalization (86.5/100,000). Hospitalizations for hypertension UHS reinforce the need for public policies aimed at strengthening primary prevention, to organize the attention at the basic level and reduce the number of hospitalizations for SAH.

KEYWORDS: hospitalization, hypertension, UHS

INTRODUÇÃO

Segundo dados da Sociedade Brasileira de Hipertensão (GOMES & ALVES, 2009), a prevalência de hipertensão arterial sistêmica (HAS) é de 22,3% a 43,9% na população adulta e de 2% a 13% em crianças e adolescentes. A doença também é fator de risco para o surgimento de acidente vascular encefálico (AVE) e infarto agudo do miocárdio (IAM) (BRASIL, 2006).

O Ministério da Saúde revela que, em 2005, cerca de 35 milhões de pessoas morreram de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no mundo, e que essas doenças são a causa principal de mortalidade e incapacidade prematura em muitos países da América Latina e do Caribe (BRASIL, 2008). Conforme a Organização Pan-Americana da Saúde, em 2002, as DCNT foram responsáveis por 44% dos óbitos entre homens e mulheres abaixo dos setenta anos nas referidas regiões.

Conforme dados do Ministério da Saúde, cerca de 85% e 40%, respectivamente, das vítimas de AVE e IAM apresentam hipertensão associada (BRASIL, 2002). A HAS é considerada fator de risco para doenças cardiovasculares, e, responsável por 14% do total de internações do SUS, sendo 17,2% por AVE e IAM. O alto custo financeiro devido às internações hospitalares pelo SUS poderia ser diminuído com medidas de prevenção na atenção básica. Para o Ministério da Saúde, investir na prevenção é tarefa necessária para garantir a qualidade de vida e evitar hospitalizações e gastos desnecessários (BRASIL, 2002).

Segundo à Organização Mundial da Saúde (OMS), 30% do total de mortes do mundo são por doenças cardiovasculares, e a OMS acredita que até 2010 esse grupo de doenças seja a primeira causa de mortes nos países desenvolvidos (EYKEN & MORAES, 2009).

Cerca de 60% a 80% dos casos de HAS podem ser tratados (BRASIL, 2002). Conforme Boing & Boing (2007), as complicações mais graves da HAS são o IAM, o AVE e a insuficiência renal crônica (IRC). A realização desta investigação contribuirá para estabelecer a dimensão do número de internações por HAS no Brasil, auxiliando no desenvolvimento de ações eficazes na atenção básica, investindo na prevenção para garantir a qualidade de vida e evitar hospitalizações desnecessárias e os consequentes gastos. Verifica-se baixa frequência de trabalhos sobre internações por doenças crônicas no âmbito nacional, apesar da magnitude e gravidade das doenças crônicas no Brasil. Os indicadores buscam avaliar de forma indireta as ações básicas de prevenção e controle da doença hipertensiva nas diferentes regiões do Brasil. Os resultados deste trabalho serão aproveitados, principalmente por profissionais da atenção básica, para que os mesmos possam promover medidas de prevenção, detecção e controle dos hipertensos, impedindo hospitalizações evitáveis.

Dimensionar as hospitalizações por hipertensão arterial (HA) em pacientes da faixa etária entre 20 e 69 anos, na rede pública do Brasil, no período de 2005 a 2007.

Os procedimentos metodológicos utilizados neste estudo foram as buscas bibliográficas através de artigos disponíveis nos bancos de dados *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) digitando palavras-chave que envolveram a problemática do contexto escolhido: Internações, hipertensão, SUS; também foram realizadas consultas aos Manuais de HA do Ministério da Saúde.

A coleta de dados foi feita a partir de dados secundários, obtidos do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS) do Departamento de Informação e Informática do SUS (DATASUS). O código a ser utilizado para HA tem origem na Classificação Internacional de Doenças - 10 (CID-10), assim, o diagnóstico principal foi o I10 - HA essencial (primária).

A população alvo deste estudo foram as hospitalizações por HAS na rede pública do Brasil, na faixa etária de 20 a 69 anos no período de 2005 a 2007. Os dados foram inseridos em planilhas eletrônicas do programa *Microsoft Excel* – 2007, para serem analisadas. Foram 350.777 hospitalizações com diagnóstico de hipertensão essencial (primária), ocorridas no triênio 2005-2007. Em relação aos cálculos dos coeficientes de internação, essencialmente, foi dividido o número médio de internações no período de 2005 a 2007 pela população alvo de 2006 e após multiplicado por 100.000 habitantes.

REFLEXÕES

Aspectos gerais a respeito da HSA

A HSA é também conhecida como pressão alta, e denominada como uma síndrome caracterizada pela presença de níveis pressóricos elevados associados a alterações metabólicas e hormonais, que constituem na hipertrofia cardíaca e vascular (GOMES & ALVES, 2009).

Segundo o Ministério da Saúde, a HA é a mais frequente das doenças coronarianas, e um dos mais importantes fatores de risco para o desenvolvimento de complicações como o acidente vascular cerebral, o infarto agudo do miocárdio e a insuficiência renal crônica. Dessa maneira, a HAS configura um grave problema de saúde pública no Brasil e no mundo. O critério atual de diagnóstico de HA é pressão arterial sistólica (PAS) maior ou igual a 140 mmHg e pressão arterial diastólica (PAD) maior ou igual a 90 mmHg (BRASIL, 2006).

Dados da OMS, mostram que 600 milhões de pessoas no mundo apresentam HA, a mesma afeta no continente americano cerca de 140 milhões de pessoas, metade das quais desconhece ser portadora da doença por ela ser, na maioria das vezes, assintomática (GOMES & ALVES, 2009). Segundo o Ministério da Saúde, na base de dados do programa da Sistema de Cadastramento e Acompanhamento de Hipertensos e Diabéticos (HIPERDIA), 5.058.777 pessoas estavam cadastradas no ano de 2005 como hipertensas, das quais 74,2% com HA isolada (GOMES & ALVES, 2009).

Para o Ministério da Saúde, as DCNT são consideradas epidemia atual e constituem sério problema de saúde pública em países ricos e de média e baixa renda (BRASIL, 2008).

A OMS define como doenças crônicas as doenças cardiovasculares, as neoplasias, as doenças respiratórias crônicas e diabetes *mellitus*; também se incluem as doenças que contribuem para o sofrimento dos indivíduos, das famílias e da sociedade (desordens mentais e neurológicas, doenças bucais, ósseas e articulares, desordens genéticas e patologias oculares e auditivas). Todas elas exigem atenção e esforços de políticas públicas e das pessoas em geral (BRASIL, 2008).

Sobre as DCNT, o Ministério da Saúde do Brasil, considera:

As DCNT se caracterizam por ter uma etiologia múltipla, muitos fatores de risco, longos períodos de latência, curso prolongado, origem não infecciosa e, também, por

sua associação à deficiência e incapacidades funcionais. Os fatores de risco podem ser classificados em não modificáveis (sexo, idade e herança genética) e comportamentais (tabagismo, alimentação, inatividade física, consumo de álcool e outras drogas), são potencializadas as ações dos fatores de risco associados ao sedentarismo, à alimentação com excesso de gorduras, açúcares e sal, ao consumo de tabaco, ao abuso de álcool e outras drogas e às atividades violentas na mediação de conflitos (BRASIL, 2008, p. 24).

Barreto *et al.* (2005) colocam que cerca de 69% dos gastos com atenção à saúde em 2002, no Brasil, foi devido às DCNT, estas também foram responsáveis por grande parte da parcela dos óbitos e das despesas com assistência hospitalar no SUS.

O Ministério da Saúde afirma que as doenças crônicas são responsáveis pelo maior custo econômico para as famílias, o sistema de saúde e a sociedade, esses custos ocorrem de forma direta (internações, medicamentos, tratamentos ambulatoriais) ou indireta (perda de produção associada a essas doenças, aposentadorias precoces) e tendem a aumentar na próxima década, se não forem implementadas intervenções efetivas para a redução do crescimento das DCNT (BRASIL, 2008).

Garcia *et al.* (2005), em um estudo que teve por objetivo identificar as principais causas de internação de pacientes com insuficiência renal aguda (IRA) em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI), constataram que dentre as doenças de base encontradas nesses pacientes, 57,7% deles apresentavam diagnóstico de hipertensão, ou seja, a HAS como fator predisponente para o desencadeamento da IRA.

Simonetti *et al.* (2002) afirmam que a HA é uma das doenças mais comuns da atualidade, e que atinge, em média, de 15% a 20% dos adultos. É também considerada a afecção mais frequente na população brasileira e se não tratada e controlada, resulta em complicações graves, sendo a mais comum no Brasil a cerebrovascular.

Conforme Boing & Boing (2007), o impacto das DCNT na saúde tem aumentado em todo o mundo - aproximadamente 972 milhões de pessoas, ou seja, 26,4% da população mundial adulta apresentava HA em 2000. Até 2025, o quadro deverá se agravar, pois a população de hipertensos chegará a 1,56 bilhão (29,2% da população).

O sistema de internações hospitalares (SIH) do Sistema único de saúde (SUS) é um banco de dados administrativo e sua principal função é o pagamento da atenção hospitalar do SUS. Este tem possibilitado a geração de informações sobre morbidade, descrição da assistência, uso de recursos hospitalares e análises da variação da mortalidade. A unidade de observação do SIH/SUS são as autorizações por internações hospitalares (AIHs), que pode corresponder a uma internação de curta ou longa permanência (PORTELA *et al.*, 1997).

Já, para Bittencourt; Camacho; Leal (2006), o SIH/SUS é o único de abrangência nacional, que tem origem nas AIHs, as quais são destinadas ao pagamento das internações de hospitais públicos e privados conveniados ao SUS. O sistema tem a possibilidade de fornecer informações sobre diagnóstico, dados demográficos e geográficos para cada internação hospitalar, ampliando o conhecimento na área da Saúde Coletiva.

Estudo realizado por Dias-da-Costa *et al.* (2008), avaliou taxas de internações evitáveis em Pelotas, Estado do Rio grande do Sul (RS), Brasil, num período de dez anos. Os resultados mostraram uma diminuição das taxas de internações evitáveis no período estudado; com isso, indagou-se sobre a possibilidade desse efeito ser devido à melhora da qualidade da atenção básica. No entanto, aconteceram mudanças estruturais importantes na rede básica nos últimos vinte anos, com a implantação do SUS no âmbito nacional.

Dias-da-Costa *et al.* (2008) acreditam que elevados números de hospitalizações evitáveis podem estar relacionados com a precariedade da atenção básica, problemas na gestão, na falta de serviços e medicamentos para o controle de doenças crônicas, deficiência de recursos diagnósticos, acompanhamento ambulatorial inadequado e também essas internações hospitalares evitáveis podem ser consequência da não aderência dos pacientes aos cuidados recomendados. Quando os cuidados ambulatoriais são apropriados em relação ao

aspecto clínico e no tempo certo, podem diminuir o risco de hospitalizações, seja por prevenir o início da doença, ou por manejar uma doença crônica. Caso um município opte pela gestão plena do sistema, deve apresentar órgão de controle, avaliação e auditoria, o que consequentemente favorecerá a diminuição da quantidade de internações evitáveis. A efetividade da atenção básica é de interesse para os políticos, planejadores e gestores de saúde. Pacientes submetidos a cuidados ambulatoriais de baixa qualidade chegam à rede básica com doença avançada, necessitando, muitas vezes, de serviços de emergência, estando mais propensos a necessitarem de cuidados mais caros e com resultados menos favoráveis.

Segundo Bittencourt *et al.* (2006) a elevação dos custos da assistência hospitalar dos idosos, em relação à dos mais jovens, está relacionada ao aumento do consumo de procedimentos hospitalares e não a realização de procedimentos mais caros.

Simonetti *et al.* (2002) defendem que a detecção e tratamento da HA precoce é tarefa fundamental para que se previnam complicações mais graves, portanto, é necessário que os profissionais da área da saúde promovam medidas que funcionem como estímulo para o envolvimento do indivíduo e de sua família no tratamento.

Dentre as causas estudadas como doenças consideradas evitáveis, está a HAS, e outras como Diabetes *Mellitus*, insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e doenças imunopreveníveis. O número de doenças por causas evitáveis em relação ao total de hospitalizações entre as mulheres, foi superior ao encontrado no grupo masculino, na maioria dos anos (DIAS-DA-COSTA *et al.*, 2008).

Para Boing & Boing (2007), a interpretação e análise dos dados secundários é fundamental para a sua melhoria, permitindo que os gestores tenham em mãos ferramentas mais adequadas para subsidiar decisões e o meio científico para avaliar políticas de prevenção e controle dos agravos. Programas de avaliação da atenção básica quanto ao cuidado com os pacientes hipertensos são fundamentais e devem ser revistos, visando à assistência farmacêutica de qualidade aos que necessitarem de medicamentos, acesso regular ao serviço de saúde e informações, ações multiprofissionais que permitem aos pacientes exercitarem modelos saudáveis de vida. A redução do tabagismo, da obesidade e o estímulo à prática regular de exercícios físicos são ações essenciais para o controle da hipertensão.

NÚMERO DE HOSPITALIZAÇÕES POR HSA NA REDE PÚBLICA DO BRASIL

Os residentes no Brasil apresentaram entre os anos de 2005 a 2007, um total de 350.777 internações por HA essencial – primária pelo SUS, destas, 6.984 hospitalizações tiveram diárias em UTI (Tabela 1).

Tabela 1. Frequência de internações por HA essencial - primária (CID-10 I10) segundo faixa etária e sexo na rede pública do Brasil, 2005-2007

FAIXA ETÁRIA	MASCULINO	%	FEMININO	%
20-29	3.888	4,0	8.493	5,9
30-39	9.228	9,5	15.961	11,0
40-49	19.962	20,6	31.984	22,1
50-59	30.836	31,8	43.825	30,2
60-69	32.922	34,0	44.707	30,8
Total	96.836	100	144.970	100

Fonte: Adaptado pelo próprio autor do estudo do site do DATASUS (2005-2007).

Conforme a tabela 1, grande parte das internações está na faixa etária dos 60 aos 69 anos (34%), seguida pela faixa etária de 50 a 59 anos (31,8%). O menor índice de internações está na faixa dos 20-29 anos (4%). Na faixa etária dos 60-69 anos e 50-59 anos o número de internações de pacientes do sexo masculino é maior, já, nas demais faixas etárias 20-29 anos (5,9%), 30-39 anos (11%) e 40-49 anos (22,1%) a maioria das hospitalizações é do sexo

feminino. Portanto, verifica-se um aumento progressivo das internações com o desenvolver da idade.

No estudo de Ferreira *et al.* (2009), os autores afirmam que mulheres referiram HAS mais frequentemente que homens (24,4% e 18,4%, respectivamente), provavelmente por se tratar de frequência auto-referida, o que é compatível com a maior procura pelos serviços de saúde por parte das mulheres. A frequência de hipertensão também aumentou com a idade.

Dias-da-Costa *et al.* (2008), afirmam que elevados números de hospitalizações evitáveis podem ser relacionados com problemas na atenção básica, pois acreditam que cuidados ambulatoriais apropriados ajudam a reduzir o risco das hospitalizações. Os percentuais de causas evitáveis em relação ao total de hospitalizações entre as mulheres, foram maiores aos encontrados no sexo masculino. Considerando as internações que progrediram para UTI, 4.949 de um total de 96.836 hospitalizações evoluíram para um quadro de UTI, ou seja, aproximadamente uma entre vinte hospitalizações necessitam de UTI. A faixa etária dos 50-59 anos é a que mais se destaca, representando 32% do total. A faixa etária com menor proporção é a de 20 a 29 anos (4,9%), (Tabela 2).

Tabela 2. Frequência de internações em UTI por HA essencial - primária segundo faixa etária na rede pública do Brasil, 2005-2007

FAIXA ETÁRIA	N	%
20-29	247	4,9
30-39	542	11,0
40-49	1.059	21,4
50-59	1.581	32,0
60-69	1.520	30,7
Total	4.949	100

Fonte: Adaptado pelo próprio autor do estudo do site do DATASUS (2005-2007).

Na tabela 3, verificamos que o risco de hospitalizações é maior na faixa etária dos 60 aos 69 anos no sexo feminino 312,4/100.000 habitantes e no sexo masculino 266,1/100.000 habitantes, seguida pela faixa etária dos 50 aos 59 anos 156,6/100.000 habitantes e 205,6/100.000 habitantes, coeficiente masculino e feminino, respectivamente.

Dias-da-Costa *et al.* (2008), defendem que tanto homens quanto mulheres apresentam relação direta nas taxas de internações por 100.000 habitantes com o transcorrer da idade e que as taxas nas mulheres sempre foram superiores à dos homens. Para Costa *et al.* (2009), o risco de desenvolver HA aumenta com a idade, sendo a doença que mais acomete idosos, com prevalência de aproximadamente 60% nos países em desenvolvimento.

Tabela 3. Coeficientes por 100.000 habitantes, segundo faixa etária e sexo das internações por HA essencial - primária na rede pública do Brasil, 2005-2007

FAIXA ETÁRIA	COEF. MASCULINO	COEF. FEMININO
20-29	7,9	16,9
30-39	22,6	37,2
40-49	64,8	97,7
50-59	156,6	205,6
60-69	266,1	312,4
Total	63,3	89,8

Fonte: Adaptado pelo próprio autor do estudo do site do DATASUS (2005-2007).

Na tabela 4, verifica-se que a população da região Centro-Oeste tem maior risco de internar por HA essencial – primária (86,5/100.000 habitantes). A região de maior representatividade de internações por hipertensão essencial é a Sudeste (39,5%), já, a região Norte, apresenta o menor índice de hospitalizações (7,3%). O Brasil obteve um coeficiente de 62,6/100.000 habitantes.

Tabela 4. Coeficiente por 100.000 habitantes e frequência de internações por HA essencial - primária segundo regiões na rede pública do Brasil, 2005-2007

REGIÃO	N	COEFICIENTE	%
NORTE	25.581	56,8	7,3
NORDESTE	105.203	68,0	30,0
SUDESTE	138.633	58,1	39,5
SUL	46.918	57,3	13,4
CENTRO-OESTE	34.442	86,5	9,8
TOTAL	350.777	62,6	100

Fonte: Adaptado pelo próprio autor do estudo do site do DATASUS (2005-2007).

Ferreira *et al.* (2009), afirmam que a distribuição da frequência por HAS segundo diagnóstico médico foi menor na região Norte (18,9%) e Centro-Oeste (19,4%) e maior na Sudeste (22,8%). Afirmam ainda que em inquérito domiciliar nas capitais brasileiras e no Distrito Federal (DF), sobre fatores de risco e morbidade autorreferida para DCNT, a frequência de HAS variou de 16% a 45%. O custo médio das internações por HA essencial – primária no sexo masculino é de R\$ 223,00 e no sexo feminino é de R\$ 200,53, conforme se verifica na tabela 5.

Tabela 5. Custo médio das internações hospitalares por HA essencial – primária na rede pública do Brasil, conforme o sexo, no triênio de 2005-2007

FAIXA ETÁRIA	MASCULINO	FEMININO
20-29	R\$ 196,18	R\$ 211,11
30-39	R\$ 202,43	R\$ 231,98
40-49	R\$ 207,70	R\$ 188,04
50-59	R\$ 232,84	R\$ 196,20
60-69	R\$ 231,98	R\$ 211,13
MÉDIA	R\$ 223,00	R\$ 200,53

Fonte: Adaptado pelo próprio autor do estudo do site do DATASUS (2005-2007).

A tabela 6 mostra que o custo médio por dia de internação hospitalar no SUS com as mulheres (R\$ 55,51) é maior do que com os homens (R\$ 56,10). Assim, podemos perceber uma homogeneidade no custo da internação, pois o valor varia pouco entre uma faixa etária e outra. O custo médio das internações por HA essencial (R\$ 56,10) quando comparada ao valor médio por dia de internação por câncer de colo de útero (R\$ 128,00), é baixo.

Tabela 6. Custo médio diário das internações hospitalares por HA essencial – primária na rede pública do Brasil, conforme o sexo, no triênio de 2005-2007

FAIXA ETÁRIA	MASCULINO	FEMININO
20-29	R\$ 54,11	R\$ 61,31
30-39	R\$ 57,63	R\$ 57,65
40-49	R\$ 55,14	R\$ 56,00
50-59	R\$ 55,50	R\$ 54,84
60-69	R\$ 55,36	R\$ 55,92
MÉDIA	R\$ 55,51	R\$ 56,10

Fonte: Adaptado pelo próprio autor do estudo do site do DATASUS (2005-2007).

Conforme a tabela 7, o tempo médio de internação é de 4 dias para os homens e 3,5 dias para as mulheres. A faixa etária que permanece mais dias internada é a de 50 a 59 anos do sexo masculino (4,2 dias). Percebe-se a tendência de que com o decorrer da idade ocorre também um aumento nos dias de permanência, o que nos leva a pensar nos fatores de risco da HA essencial que se agravam com a idade (Tabela 7).

Tabela 7. Tempo médio (dias) de internação por HÁ essencial - primária segundo faixa etária e sexo na rede pública do Brasil, 2005-2007

FAIXA ETÁRIA	MASCULINO	FEMININO
20-29	3,6 dias	3,4 dias
30-39	3,5 dias	3,5 dias
40-49	3,7 dias	3,3 dias
50-59	4,2 dias	3,5 dias
60-69	4,1 dias	3,7 dias
MÉDIA	4 dias	3,5 dias

Fonte: Adaptado pelo próprio autor do estudo do site do DATASUS (2005-2007).

Simonetti *et al.* (2002), afirmam que a PAS tende a aumentar com a idade, que a PAD eleva-se até os 50 e 60 anos e que mais da metade dos idosos do Brasil é portador de HAS. Conforme a tabela 8, a faixa etária que contém a maior letalidade hospitalar é a dos 60 a 69 anos do sexo masculino (1,5%), seguida pela faixa dos 50 a 59 anos também do sexo masculino (1,2%). A letalidade geral foi de 1,2% para os homens e 0,8% para as mulheres.

Tabela 8. Letalidade hospitalar segundo faixa etária e sexo das internações por HA essencial - primária na rede pública do Brasil, 2005-2007

FAIXA ETÁRIA	MASCULINO	FEMININO
20-29	0,4	0,3
30-39	0,8	0,4
40-49	0,9	0,5
50-59	1,2	0,8
60-69	1,5	1,0
TOTAL	1,2	0,8

Fonte: Adaptado pelo próprio autor do estudo do site do DATASUS (2005-2007).

A tabela 9 mostra que a maioria das hospitalizações e dos óbitos por hipertensão essencial – primária que necessitaram de internação em UTI se encontra na faixa etária dos 60 aos 69 anos, por isso, a taxa de letalidade também é mais elevada nesta faixa etária (9,6%). Como as internações e os óbitos crescem gradativamente com a idade, a letalidade em UTI também aumenta conforme a faixa etária, gerando uma média de 7,5%.

Tabela 9. Letalidade em UTI por faixa etária das internações por HA essencial - primária na rede pública do Brasil, 2005-2007

FAIXA ETÁRIA	HOSPITALIZAÇÕES	ÓBITOS	%
20-29	247	5	2,0
30-39	542	34	6,2
40-49	1.059	61	5,7
50-59	1.581	126	7,9
60-69	1.520	146	9,6
TOTAL	4.949	372	7,5

Fonte: Adaptado pelo próprio autor do estudo do site do DATASUS (2005-2007).

Na tabela 10, verifica-se que o estado de Roraima apresenta a maior taxa de letalidade do país, são 4,6 óbitos/100 hospitalizações e a menor letalidade se encontra no estado do Tocantins, 0,4 óbitos/100 hospitalizações. O DF surpreendeu com seu alto índice de letalidade (2,5 óbitos/100 hospitalizações).

Tabela 10. Letalidade hospitalar segundo UF das internações por HA essencial - primária na rede pública do Brasil, 2005-2007

UF	HOSPITALIZAÇÕES	ÓBITOS	%
Rondônia	5.896	66	1,1
Acre	860	20	2,3
Amazonas	3.312	55	1,6
Roraima	540	25	4,6
Pará	11.082	181	1,6
Amapá	717	11	1,5
Tocantins	3.174	14	0,4
Maranhão	13.111	74	0,5
Piauí	9.189	72	0,7
Ceará	11.594	135	1,1
Rio Grande do Norte	2.500	27	1,0
Paraíba	9.843	90	0,9
Pernambuco	16.758	337	2,0
Alagoas	4.771	75	1,5
Sergipe	3.534	67	1,9
Bahia	33.903	440	1,3
Minas Gerais	29.125	264	0,9
Espírito Santo	7.596	108	1,4
Rio de Janeiro	26.113	873	3,3
São Paulo	75.799	1.057	1,3
Paraná	19.921	123	0,6
Santa Catarina	7.404	69	0,9
Rio Grande do Sul	19.593	154	0,7
Mato Grosso do Sul	5.297	41	0,7
Mato Grosso	6.067	44	0,7
Goiás	18.222	106	0,5
Distrito Federal	4.856	124	2,5
TOTAL	350.777	4.652	1,3

Fonte: Adaptado pelo próprio autor do estudo do site do DATASUS (2005-2007).

O elevado índice de letalidade da unidade federativa do Tocantins está associada provavelmente à dificuldade de acesso aos serviços de saúde, à escassez de profissionais capacitados, a menor disponibilidade de exames e à falta de infraestrutura e equipamentos. Já o DF gera indagações, pois ao contrário do Tocantins, o estado dispõe de fácil acesso, oferta de profissionais e adequada infraestrutura para que as ações de prevenção da hipertensão arterial sejam realizadas.

A taxa de letalidade por HA essencial – primária no Brasil, pode ser considerada baixa, pois a cada 100 internações ocorrem 1,3 óbitos. As DCNT representam a principal causa de mortalidade e incapacidade do mundo tendo sido responsáveis no ano de 2001 por 59% dos óbitos (BRASIL, 2002). A morbidade e a mortalidade aumentam com a idade, e a hipertensão é exemplo dessa situação, por isso, os riscos atribuíveis a esses comportamentos são altos nas faixas etárias superiores (COSTA *et al.*, 2009).

Conforme a tabela 11, a maior mortalidade é encontrada na faixa etária dos 60 a 69 anos, 4,22 óbitos/100.000 habitantes e 3,31 óbitos/100.000 habitantes, do sexo masculino e do sexo feminino, respectivamente. Em relação à mortalidade hospitalar por HA essencial, obtiveram-se uma média de 0,78 óbitos/100.000 habitantes no sexo masculino e 0,68 óbitos/100.000 habitantes no sexo feminino.

Na tabela 12, ao avaliarmos a mortalidade por diferentes unidades federativas, encontramos no triênio 2005-2007, em Pernambuco, a maior taxa de mortalidade do país

(3,96 óbitos/100.000 habitantes), seguida pelo estado da Bahia (3,15 óbitos/100.000 habitantes).

Tabela 11. Taxa de mortalidade segundo faixa etária e sexo das internações por HA essencial - primária na rede pública do Brasil, 2005-2007

FAIXA ETÁRIA	ÓBITOS/100.000 HAB.	
	MASCULINO	FEMININO
20-29	0,04	0,05
30-39	0,19	0,16
40-49	0,63	0,49
50-59	1,93	1,72
60-69	4,22	3,31
MÉDIA	0,78	0,68

Fonte: Adaptado pelo próprio autor do estudo do site do DATASUS (2005-2007).

Os menores índices de mortalidade se encontram no Rio Grande do Norte e Tocantins, 0,30 óbitos/100.000 habitantes e 0,35 óbitos/100.000 habitantes, respectivamente. A taxa de mortalidade do RS é de 0,47 óbitos/100.000 habitantes. A mortalidade média brasileira por HA essencial - primária é de 0,83 óbitos/100.000 habitantes.

Tabela 12. Taxa de mortalidade segundo UF das internações por HA essencial - primária na rede pública do Brasil, 2005-2007

UF	POP. TOTAL	ÓBITOS	ÓBITOS/100.000 HAB.
Rondônia	1.562.406	66	1,41
Acre	686.650	20	0,97
Amazonas	3.311.046	55	0,55
Roraima	403.340	25	2,07
Pará	7.110.462	181	2,55
Amapá	615.724	11	0,60
Tocantins	1.332.443	14	0,35
Maranhão	6.184.543	74	0,40
Piauí	3.036.271	72	0,79
Ceará	8.217.140	135	0,55
Rio Grande do Norte	3.043.740	27	0,30
Paraíba	3.623.198	90	0,83
Pernambuco	8.502.602	337	3,96
Alagoas	3.050.649	75	0,82
Sergipe	2.000.768	67	1,12
Bahia	13.950.125	440	3,15
Minas Gerais	19.479.262	264	0,45
Espírito Santo	3.464.280	108	1,04
Rio de Janeiro	15.561.720	873	1,87
São Paulo	41.055.761	1.057	0,86
Paraná	10.387.408	123	0,39
Santa Catarina	5.958.295	69	1,16
Rio Grande do Sul	10.963.216	154	0,47
Mato Grosso do Sul	2.297.994	41	0,59
Mato Grosso	2.857.024	44	0,51
Goias	5.730.762	106	0,62
Distrito Federal	2.383.784	124	1,73
TOTAL	186.770.613	4.652	0,83

Este estudo buscou analisar as internações hospitalares, a letalidade, a morbidade e a mortalidade por HA essencial – primária na rede pública do Brasil, no período de 2005 a 2007, na faixa etária dos 20 aos 69 anos examinando as variáveis demográficas, sexo, idade, duração da internação e valores gastos. As hospitalizações por HA essencial pelo SUS, no Brasil, predominaram no sexo masculino na faixa etária dos 60 aos 69 anos. Das internações

que necessitaram de UTI, a faixa etária dos 50 aos 59 anos foi a que predominou. Entre as faixas etárias estudadas, a de 60 a 69 anos foi a que obteve o maior coeficiente por 100.000 habitantes de internações na rede pública com diagnóstico de hipertensão essencial.

O gasto total com estas internações foi de R\$ 21.298.339,84 no sexo masculino e R\$ 28.292.835,22 no sexo feminino, ambas geraram um custo médio por internação de R\$ 223,00 e R\$ 200,53, respectivamente. Já, o gasto por dia de internação é de R\$ 55,51 para os homens e R\$ 56,10 para as mulheres. Os valores por dia, de internação, são muito parecidos, sendo o maior custo a faixa etária dos 20 a 29 anos do sexo feminino (R\$ 61,31) e o menor está na mesma faixa etária, porém, no sexo masculino (R\$ 54,11). A média de permanência das hospitalizações por HA essencial atinge 4 dias no sexo masculino e 3,5 dias no sexo feminino, sendo que os homens da faixa etária dos 50 a 59 anos apresentaram maior tempo de internação (4,2 dias) e as mulheres com idade entre 40 e 49 anos atingiram o menor tempo (3,3 dias).

A letalidade e a mortalidade são relativamente baixas quando comparadas a outras doenças, sendo que os homens tiveram maior letalidade e mortalidade que as mulheres. Por fim, é necessário pensar em ações eficazes de detecção, tratamento e prevenção da doença, de modo a melhorar a qualidade de vida e obter o controle adequado da pressão arterial evitando complicações associadas à HA essencial, reduzindo a demanda de internações. A hipertensão essencial - primária é considerada uma doença que deve ser tratada em unidades básicas de saúde (UBS) implicando a formulação de políticas e estratégias voltadas à população visando à promoção de comportamentos saudáveis e qualificando os serviços de saúde.

BIBLIOGRAFIA

1. BARRETO, S. M. et al. Análise da Estratégia Global para Alimentação, Atividade Física e Saúde, da Organização Mundial da Saúde. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. **Revista Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 14, n. 1, p. 41-68, 2005.
2. BITTENCOURT, S. A.; CAMACHO, L. A. B.; LEAL, M. C. O Sistema de Informação Hospitalar e sua aplicação na saúde coletiva. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 22, n. 1, p. 19-30, 2006.
3. BOING, A. C.; BOING, A. F. Hipertensão arterial sistêmica: o que nos dizem os sistemas brasileiros de cadastramentos e informações em saúde. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 14, n. 2, p. 84-88, 2007.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Diretrizes e Recomendações para o Cuidado Integral de Doenças Crônicas Não-Transmissíveis. Promoção da Saúde, Vigilância, Prevenção e Assistência**. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Hipertensão Arterial Sistêmica - Cadernos de Atenção Básica**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 53p.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. **Plano de Reorganização da Atenção à Hipertensão arterial e ao Diabetes mellitus - campanha nacional de detecção de suspeitos de Diabetes Mellitus**. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.
7. COSTA, M. F. F. L. et al. Comportamentos em saúde entre idosos hipertensos, Brasil, 2006. **Revista Saúde Pública**, v. 43, n.2, p. 18-26, 2009.
8. DIAS-DA-COSTA, J. S. et al. Qualidade da atenção básica mediante internações evitáveis no Sul do Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v.24, n.7, p. 1699-1707, 2008.
9. EYKEN, E. B. B. D. O. V.; MORAES, C. L. Prevalência de fatores de risco para doenças cardiovasculares entre homens de uma população urbana do sudeste do Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v.25, n. 1, p. 111-123, 2009.
10. FERREIRA, S. R. G. et al. Frequência de hipertensão arterial e fatores associados: Brasil, 2006. **Revista Saúde Pública**, v. 43, n. 2, p. 98-106, 2009.
11. GARCIA, T. P. R; et al. Principais motivos de internação do paciente com Insuficiência Renal Aguda na Unidade de Terapia Intensiva. **Arquivos de ciências da Saúde**, v. 12, n. 3, p.146-150, 2005.
12. GOMES, B. M. R.; ALVES, J. G. B. Prevalência de hipertensão arterial e fatores associados em estudantes de Ensino Médio de escolas públicas da Região Metropolitana do Recife, Pernambuco, Brasil, 2006. **Cadernos de Saúde Pública**, v.25, n.2, p.375-381, 2009.

13. PORTELA, M. C. et al. Algoritmo para a composição de dados por internações hospitalares do sistema único de saúde (SIH/SUS) – Composição de dados por internação a partir do SIH/SUS. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 13, n. 4, p. 771-774, 1997.
14. SIMONETTI, J. P.; BATISTA, L.; CARVALHO, L. R. Hábitos de saúde e fatores de risco em pacientes hipertensos. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v.10, n.3, p.415-422, 2002.

O SISTEMA ABO E SUA SUSCETIBILIDADE À DETERMINADAS DOENÇAS

ABO SYSTEM AND ITS SUSCEPTIBILITY TO CERTAIN DISEASES

RAFAEL LOPES PILOTO. Graduação em Farmácia pela Faculdade INGÁ

GABRIELA BERNARDI MAIA. Graduada em Farmácia pela UEM

BRUNO HILSER PAGLIA. Graduado em Farmácia pela Faculdade INGÁ

FERNANDA OTOBONE JACQUES. Farmacêutica, Mestre em Ciências Farmacêuticas, Docente e Responsável Técnica da Farmácia Escola 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: Av. XV de Novembro, 192, CEP: 87013-230, Zona 1, Maringá, Paraná, Brasil. madofe@terra.com.br

RESUMO

Na superfície extracelular da membrana das hemácias, estão localizadas macromoléculas que compreendem os antígenos de grupos sanguíneos. Diversas funções relevantes têm sido atribuídas aos antígenos eritrocitários, como estrutural, transportador, receptor de moléculas de adesão, enzimas, proteínas, controladores do complemento e outras. Os antígenos do sistema ABO não são restritos a superfície das hemácias, podendo ser expressos também em todos os tecidos (exceto no sistema nervoso central), além de secreções e fluidos como a saliva. O sistema ABO ocorre em frequências variadas dependendo da localização geográfica, o que pode ser explicado por algumas teorias como a de migração populacional, cruzamentos étnicos e doenças regionais que conferem vantagens ou desvantagens a certos grupos sanguíneos. Esse sistema tem sido avaliado em conjunto ou isolado como marcadores de suscetibilidade à doenças, bem como fatores interferentes nos prognósticos das mesmas.

PALAVRAS-CHAVE: sistema, antígenos, marcadores, doenças e suscetibilidade.

ABSTRACT

In the surface extracellular of the membrane of the erythrocytes, they are located macromolecules that understand the antigens of sanguine groups. Several important functions have been attributed to the erythrocyte antigens, as structural, transporter, receiver of adhesion molecules, enzymes, proteins, controllers of the complement and other. The antigens of the system ABO are not restricted the surface of the erythrocytes, could also be expressed in all the fabrics (except in the central nervous system), besides secretions and fluids as the saliva. The

system ABO happens in varied frequencies depending on the geographical location, what can be explained by some theories as the one of population migration, ethnic crossings and regional diseases that check advantages or disadvantages to certain sanguine groups. That system has been evaluated together or isolated as susceptibility markers to diseases, as well as interfering factor in the prognostics of the same ones.

KEYWORDS: system, antigens, markers, disease and susceptibility.

INTRODUÇÃO

Na superfície extracelular da membrana de nossas hemácias, estão localizadas macromoléculas que compreendem os antígenos de grupos sanguíneos (AGS). (SILVIA & MARCIA, 2009).

Atualmente 308 antígenos são reconhecidos pela Sociedade Internacional de Transfusão Sanguínea (ISBT), e estão organizados em 30 sistemas, 6 coleções e 2 séries de grupos sanguíneos. Tal sociedade estabelece critérios de nomenclatura e define grupos sanguíneos como sistemas genéticos que codificam antígenos eritrocitários que possuam capacidade de serem reconhecidos por anticorpos específicos, constituam fenótipos que contenham um ou mais antígenos, sejam controlados geneticamente por um ou mais genes independentes e determinem variabilidade populacional.

No período entre 1900 e 1901 o pesquisador Karl Landsteiner descobriu o primeiro sistema, classificando assim, os seres humanos em três grupos sanguíneos (A, B e O). O grupo AB, menos frequente em todas as populações humanas, foi descoberto por seus colaboradores Alfredo Castello e Adriano Sturli em 1902. (BEIGUELMAN, 1983). As descobertas de Landsteiner lhe renderam um prêmio Nobel em 1930, e até hoje são importantes na medicina transfusional. (GIRELLO & KUHN, 2002).

Em meados do século 20 começaram a surgir diversas pesquisas demonstrando que os AGS não estavam restritos apenas a superfície das hemácias, mas podendo ocorrer também em todos os tecidos (exceto no sistema nervoso central), além de secreções e fluidos como a saliva. Indivíduos cujos antígenos A, B e H estão presentes nos fluidos do corpo são denominados secretores. Os pertencentes ao grupo dos secretores possuem em seus fluidos corporais, a substância grupo-específica H e a substância específica de seu grupo, isto é, A, B, A+B ou nenhum caso pertencer ao grupo O. (BEIGUELMAN, 1983).

A determinação do fenótipo ABO é um procedimento laboratorial rotineiro e específico, que pode ser feito através de testes sorológicos, onde são usados reagente imunohematológicos capazes de reconhecerem açúcares exclusivos das hemácias pela presença ou não de carboidratos A, B e H no soro ou na saliva (BATISSOCO & NOVARETTI, 2003).

O sistema ABO ocorre em frequências variadas dependendo da localização geográfica. No Brasil 87% da população é constituída de grupos sanguíneos A e O enquanto 10% são pertencentes ao grupo B e apenas 3% ao grupo AB. (FUNDAÇÃO PRÓ-SANGUE. HEMOCENTRO DE SÃO PAULO, 2010).

Apesar dos avanços dos estudos nesta área, ainda não se sabe o papel biológico dos AGS. Alguns AGS utilizados em ensaios pré-clínicos para determinação de certos tipos de câncer e na imunoterapia contra o tumor mostraram-se capazes de influenciar na resposta imune humoral e celular. Através de estudos desta natureza, há cada vez mais dados que sugerem um papel biológico para os AGS. (GARRATY, 1996).

A interação de alguns microrganismos como a bactéria *Helicobacter Pylori* e o norovírus, tem demonstrado depender de AGS.

A investigação da importância biológica e evolutiva dos AGS e suas relações com doenças vêm sendo estudadas à quase um século, e são altamente controversas. A presente revisão propõe uma abordagem acerca da frequência de algumas dessas patologias em grupos

específicos de indivíduos com maiores suscetibilidade a tal, e também uma discussão do sistema ABO como sendo provável interferente no prognóstico de determinadas enfermidades. Estas investigações são de notória relevância uma vez que são feitas com vistas de se promover precauções adicionais e com maior rapidez em grupos específicos de pessoas, aumentando assim a eficácia dos tratamentos ou até mesmo modificando-os para isso.

Relações com Doenças

Um dos primeiros relatos fundamentados desta associação se deu em 1953 na Inglaterra por Aird I, Bentall HH, Roberts JAF, onde através da análise de dados puramente estatísticos sugeriu-se que a frequência do grupo A seria maior em indivíduos que sofriam de câncer do estômago quando comparada com a frequência do grupo O de pacientes na mesma condição.

No ano seguinte, AIRD *et al.* (1954) procedeu um estudo semelhante ao anterior, porém agora, buscando evidências de relação entre o sistema em questão, com câncer de cólon, reto, mama, brônquios e úlcera péptica. Nesta pesquisa analisaram-se os dados de 3.011 pacientes com úlcera péptica, 2.599 com câncer de cólon e reto, 998 com câncer de brônquios e 1.017 com câncer de mama. Os indivíduos com úlcera péptica mostraram uma maior incidência do grupo O (35%) e menor incidência dos outros três grupos (A, B e AB). Nas demais patologias não foram evidenciados números significativos para estabelecer uma relação concreta com o sistema aqui tratado. Em nenhuma das doenças houve diferença considerável nas variantes de sexo ou idade entre os pacientes dos quatro grupos sanguíneos (A, B, AB e O).

É sabido que nos casos do câncer de pulmão, o que não difere em outros tipos de câncer, o estágio do tumor é um fator relevante em grande parte do tratamento. A cirurgia é aplicada em tumores pulmonares de fase 1 e 2, e para alguns tumores de fase 3, a radioterapia e/ou a quimioterapia é realizada no pós-operatório. O estudo realizado recentemente por Lee SJ *et al.* (1991), analisou a sobrevida de 253 pacientes com câncer de pulmão submetidos a cirurgia, cujo antígeno A fora mantido ou não nas células cancerosas. Como proposto no gráfico abaixo, observa-se que a expressão ou não dos antígenos nas células tumorais do pulmão, desempenharam funções biológicas no curso da progressão do tumor, uma vez que nos casos onde ocorreu a perda da expressão do antígeno A nas células tumorais, houve um prognóstico ruim de câncer de pulmão comparado ao prognóstico daqueles indivíduos que mantiveram a expressão do antígeno A nas células tumorais. Apenas 40% daqueles pacientes cujo antígeno A não foi mantido, chegou perto de seis anos de sobrevida, mesmo após a ressecção (retirada cirúrgica da parte afetada) aparentemente completa.

Este estudo é de extrema importância, pois contribui para que haja uma abordagem mais agressiva e inovadora, aumentando as expectativas de sobrevida nos casos de perda da expressão do antígeno A, mesmo em estágios onde o tumor se encontrará em fase inicial.

Diante do conhecimento de que várias doenças estão ligadas a fatores genéticos familiares, e de que o sistema ABO é uma característica herdada, WOLPIN *et al.* (2009), investigou a associação deste sistema com o risco de para câncer de pâncreas. Durante 30 anos examinou-se, separadamente, a relação entre a tipagem sanguínea e o risco de incidência de câncer de pâncreas, em dois grandes e independentes estudos, que juntos compilaram dados de mais de cem mil pacientes profissionais da saúde dos Estados Unidos.

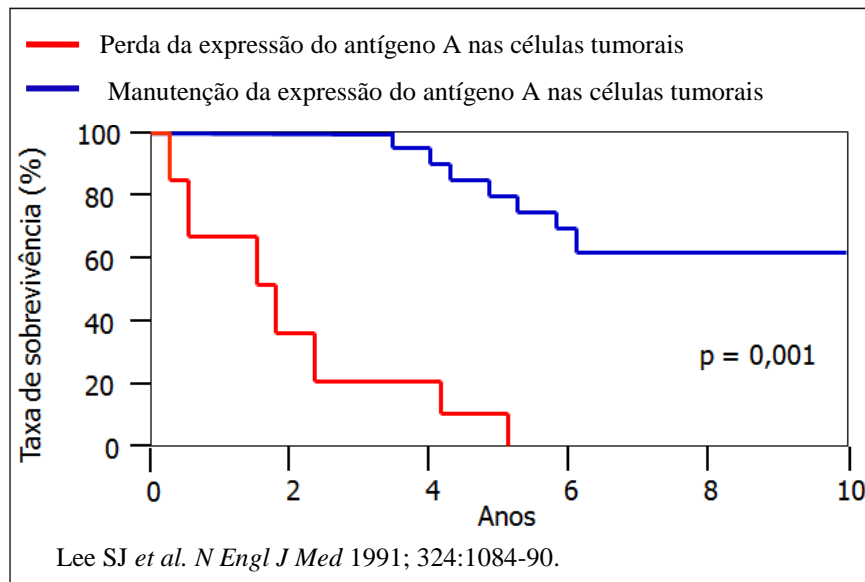


Figura 1: Representa a influência da manutenção ou não do antígeno A em células tumorais.

Os resultados foram ajustados através de cálculos (utilizando modelos proporcionais de Cox) para que outros fatores de risco como idade, tabagismo, índice de massa corporal, atividade física e histórico de diabetes mellitus não induzissem a resultados infiéis. Ao longo dos anos, 316 pacientes desenvolveram câncer de pâncreas, e relacionando os tipos sanguíneos constatou-se, como mostra o gráfico seguinte, uma maior propensão dos indivíduos do grupo A, B ou AB para o desenvolvimento da patologia do que os participantes do grupo O.

Apesar de o estudo ter evidenciado uma ligação entre a relação proposta neste trabalho, nenhum mecanismo foi proposto, assim, mais estudos são necessários para definir os modos pelos quais as variações genéticas do sistema ABO podem influir no risco de câncer de pâncreas, e promover uma corroboração mais subsidiada para o melhor enfrentamento desta malignidade.

A susceptibilidade oferecida por pessoas de certos grupos sanguíneos a infecções por microrganismos também tem sido estudada. Ao longo da evolução, como uma forma de perpetuação da espécie, os microrganismos aprenderam a utilizar antígenos expressos em nossas células como receptores para se fixarem.

Desde que o *Helicobacter Pylori* foi estabelecido como o principal agente etiológico de doenças gastrintestinais, controvérsias sobre as associações do sistema ABO, fenótipos Lewis, secretor e não secretor tem sido feitas em relação à susceptibilidade a infecção por este bacilo. Mattos, L.C. *et al.* (2002), verificou as frequências do sistema ABO, fenótipos Lewis, secretor e não-secretor em pacientes infectados ou não pelo *H. pylori*.

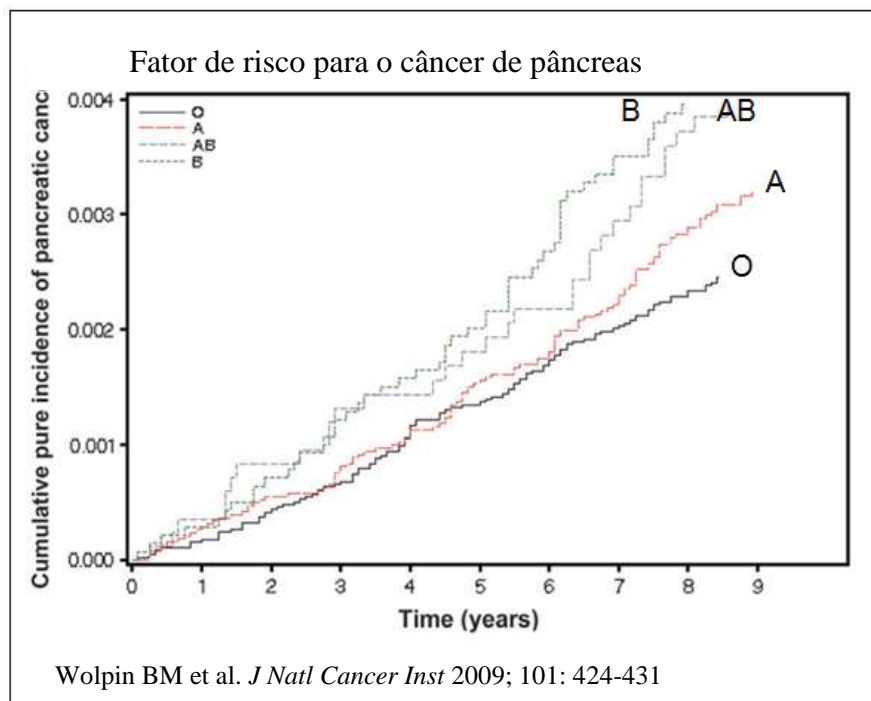


Figura 2: Mostra a incidência de câncer pancreático e sua distribuição nos grupos sanguíneos do sistema ABO.

Em outro estudo, o teste da reação em cadeia da polimerase (PCR) em fragmentos de biópsia gástrica de 120 pacientes e constatou positividade para a presença do bacilo em 61,7% dos pacientes, e negatividade para a presença do bacilo em 38,3% dos indivíduos. Posteriormente os pacientes submetidos a esta pesquisa, tiveram o sistema ABO e o fenótipo secretor/ não-secretor determinados pelos testes de hemaglutinação padrão e inibidora (utilizando como amostra a saliva) respectivamente. Em relação ao sistema ABO, como mostra a tabela seguinte, o grupo dos infectados teve a seguinte distribuição: 27,0% pertencentes ao grupo A, 12,2% ao B, 4,0% ao AB e ao O, 56,8%. O grupo dos não infectados organizou-se da seguinte forma: 58,7% pertencentes ao grupo A, 13,0% ao B, 4,3% ao AB e 24,0% ao O. Os fenótipos Lewis e secretor/não-secretor, apresentaram distribuição semelhante entre os pacientes analisados, o que sugeriu uma não relação entre o oferecimento de susceptibilidade a infecção pelo microrganismo tratado.

Este estudo evidenciou um forte laço entre a infecção por *H. pylori* e o grupo sanguíneo O, mas nenhuma associação deste patógeno com os fenótipos Lewis e secretor/não-secretor. Ainda através deste trabalho, foi possível observar uma elevada frequência do fenótipo Le (a-b-) entre os pacientes infectados, no entanto insuficiente para suportar a hipótese de que pacientes com fenótipo Le (a-b+) estariam mais susceptíveis a infecção.

Outro microrganismo comumente associado a gastroenterites, principalmente em locais onde há compartilhamento de fômites como creches e asilos, porém raramente identificado e tratado apenas como uma virose qualquer, é o vírus Norwalk. Hutson, A.M. *et al.* (2002), procedeu um estudo com 51 voluntários, os quais foram submetidos a infecção foi pelo vírus Norwalk. A tipagem sanguínea destes indivíduos foi previamente estabelecida, sendo 26 voluntários classificados com O, 18 como A, 5 como B e 2 como AB. O status secretor/não-secretor também foi estabelecido. Dos 51 indivíduos, 8 não-secretores foram resistentes a infecção.(Tabela 1).

Tabela 1: Relaciona os fenótipos ABO, Lewis e Secretores e suas suscetibilidades à infecção por *H. pylori*.

H. pylori: associação entre infecção e grupo O em pacientes adultos brasileiros

Table 1. Characteristics of the patients infected or uninfected by <i>H. pylori</i>					
Characteristics	Uninfected		Infected		χ^2
Sex (M/F)	16/30		33/41		NS
Mean age	42.3		43.5		NS
	N	%	N	%	
ABO phenotypes					
O	11	24.0	42	56.8	S
A	27	58.7	20	27.0	S
B	6	13.0	9	12.2	NS
AB	2	4.3	3	4.0	NS
Lewis phenotypes					
Le(a+b)	12	26.1	11	14.9	NS
Le(a-b+)	28	60.9	45	60.8	NS
Le(a-b)	6	13.0	18	24.3	NS
Secretion phenotypes					
Secretor	35	76.1	60	81.1	NS
Non-secretor	11	23.9	14	18.9	NS
Total	45	38.3	74	61.7	

S = significant; NS = not significant.

Mattos LC *et al.* *São Paulo Med J* 2002; 120(2): 55-58.

Tabela 2: Ilustra a distribuição do sistema ABO em pacientes infectados pelo Norovirus.

Vírus Norwalk: risco de infecção reduzida nos grupos B e AB

Table 1. Distribution of ABO histo-blood group types among volunteers challenged with Norwalk virus (NV).

ABO type (n)	NV noninfected	NV infected	
		Asymptomatic	Symptomatic
O (26)	1 (4)	8 (31)	17 (65)
A (18)	4 (22)	2 (11)	12 (67)
B (5)	2 (40)	3 (60)	0
AB (2)	2 (100)	0	0

NOTE. Data are no. of volunteers (% per blood group type).

Hutson AM *et al.* *J Infect Dis* 2002; 185:1335-1337.

Os resultados merecedores de um olhar diferenciado neste trabalho são referentes aos voluntários não-secretores do tipo B e AB, onde 40% daqueles com tipo sanguíneo B mostraram-se resistentes ao vírus, enquanto o restante (60%) apresentou-se assintomático. 100% dos indivíduos AB foram resistentes a infecção.

Midtvedt & Vaage. (1989) elaboraram um estudo com 1788 pessoas recrutadas na Noruega. A tipagem sanguínea destas pessoas foi feita, bem como o teste para a pesquisa de anticorpos anti-*Toxoplasma gondii*.

Tabela 3: Retrata a influência dos grupos sanguíneos na aquisição de toxoplasmose

<i>Toxoplasma gondii</i> : associação com o tipo sanguíneo B				
Fenótipos ABO	Casuística		Reagentes	
	N	%	N	%
A	835	47,7	190	22,8
B	163	9,1	47	28,8
AB	61	3,4	11	18,0
O	729	40,8	147	20,2
Total	1788	100,0	395	22,1

$p = 0.03$

Midtvedt T & Vaage L. *Eur J Clin Microbiol* 1989; 8(6):575-576.

A estatística mais relevante neste estudo, como representado na tabela abaixo, mostrou uma relação entre o tipo sanguíneo B (9,1% dos recrutas totais) e a presença de anticorpos anti-*T. gondii*, que ocorreu em 28.8% dos recrutas pertencentes a este grupo sanguíneo.

Através das estatísticas referentes aos grupos sanguíneos A, AB e O estabeleceu-se que 22.8%, 18.0% e 20.2% das pessoas enquadradas respectivamente a estes grupos, apresentaram soro positivo para a presença do anticorpo anti-*T gondii*, o que foi insuficiente para o autor estabelecer relação alguma.

No ano seguinte ao estudo citado anteriormente, um grupo de pesquisadores realizaram um trabalho de mesmo objetivo, porém na França. Lecolier B *et al.* (1990) elaborou dados do tipo sanguíneo e a presença (ou não) de anticorpos anti-*T. gondii*, de 4.000 mil pessoas. Assim pode-se realizar uma estatística na qual se obteve resultados controversos aos da pesquisa feita anteriormente por Midtvedt, T e Vaage, L. (1989).

Tabela 4: Retrata a influência dos grupos sanguíneos, do sistema em questão, na aquisição de toxoplasmose

<i>T. gondii</i> : não associação com o tipo sanguíneo B				
Fenótipos ABO	Casuística		Reagentes	
	N	%	N	%
A	1855	46,4	1483	79,9
B	375	9,4	303	80,8
AB	174	4,3	142	81,6
O	1596	39,9	1199	75,1
Total	4000	100,0	3127	78,2

$p > 0.1$

Lecolier B et al. *Eur J Clin Microbiol* 1990; 9(2):152-153.

Com a tabela acima, nota-se que dos 375 indivíduos de grupo sanguíneo B, 80.8% foram reagentes para o teste do anti-*T. gondii*. Apesar de esta porcentagem apresentar-se maior quando comparada a do estudo anterior, que foi de 28.8%, nenhuma relação pode ser evidenciada com o grupo B, pois os outros resultados foram muito aproximados, ou até superior como no caso do grupo AB onde 81.6% das pessoas com este tipo sanguíneo foram reagentes para o anti-*T. gondii*.

Em estudos com a natureza do tema aqui abordado, ressalta-se o fato de que as características genéticas variam de acordo com as diferentes populações espalhadas pelo mundo, devido, entre outros fatores, o de imigração populacional. Estas variações são determinantes na herança do tipo sanguíneo, assim a discordância entre resultados de trabalhos cujos objetivos são semelhantes, porém realizados em lugares distintos, é esperada.

Abordando relações do status secretor com o curso da progressão de doenças, podemos citar um importante estudo realizado na Suécia em 2006 por Kindberg, E. *et al.* onde se relatou a significância do status secretor na velocidade da progressão de indivíduos soro positivos, para a AIDS. Neste estudo, como mostra o quadro abaixo, foram usados 276 voluntários dos quais 218 (79%) se mostraram de fenótipo secretor e 58 (21%) não-secretor. Assim estabeleceu-se o importante fundamento de que indivíduos não-secretoreiros teriam maior chance de evoluírem para a AIDS mais lentamente, pois do percentual dos que o fizeram, 66.7% eram deste fenótipo.

Tabela 5: Mostra a relação da progressão de pessoas soro positivas (HIV) para a AIDS com o fenótipo secretor e não secretor.

Status Secretor: associação com a progressão da infecção por HIV-1			
Fenótipos	Doadores	Progressão rápida	Progressão lenta
Secretor (GG + GA)	218 (79,0%)	15 (79,0%)	5 (33,3%)
Não Secretor (AA)	58 (21,0%)	4 (21,0%)	10 (66,7%)
Total	276	19	15

Kindberg E *et al.* AIDS 2006; 20: 685-689.

REFLEXÕES

Ao longo dos anos, tem sido demonstrado que pessoas de diferentes tipos sanguíneos (ABO) apresentam sensibilidades variadas, tanto na aquisição, quanto na malignidade do desenvolvimento de certas doenças. Majoritariamente, as investigações nesta área são baseadas em dados colhidos puramente através de estatísticas, e são grandes as discrepâncias observadas em estudos semelhantes realizados em lugares distintos, o que nos leva a sugerir que estudos laboratoriais necessitam serem feitos para acrescentarem maiores subsídios aos fatos já propostos, porém entendemos que a tarefa de pesquisar as correlações tratadas neste artigo é árdua, principalmente em se tratando da população humana onde atualmente as etnias são de uma grande heterogeneidade e também devidos a fatores ambientais múltiplos que podem levar a resultados inconclusivos. No entanto é sabida a importância do aprofundamento de pesquisas nesta área, pois serão grandes os benefícios relacionados com a

promoção das precauções no sentido profilático ou até mesmo de tratamento de certas doenças em grupos estrategicamente selecionados para aplicá-las.

BIBLIOGRAFIA

1. AIRD, I; BENTALL, H.H; ROBERTS, J.A.F. Relationship Between Cancer of Stomach and the ABO Blood Groups. *Br Med J*, 1953 Apr 11; 1(4814):799–801.
2. AIRD, I et al. The blood groups in relation to peptic ulceration and carcinoma of colon, rectum, breast, and bronchus; an association between the ABO groups and peptic ulceration. *Br Med J*, 1954 Aug 7; 2(4883):315–321.
3. AIRD, I. et al. The Blood Groups in Relation to Peptic Ulceration and Carcinoma of Colon, Rectum, Breast, and Bronchus. *Br Med J*, 1954 Aug 07;2(4883):315–321.
4. BARBOSA, C.A.A. Associação entre grupo sanguíneo A e esquistossomose mansônica. *Rev. Saúde públ. S. Paulo*, 16:346-8, 1982.
5. BATISSOCO, A.C; NOVARETTI, M.C.Z. Aspectos moleculares do Sistema Sanguíneo ABO. *Revista Brasileira Hematologia e Hemoterapia*, v. 25, p. 47-58. 2003.
6. BEIGUELMAN, B. *Os Sistemas Sanguíneos Eritrocitários*. Ribeirão Preto, SP: FUNPEC Editora, 3a Edição, 2003.
7. BEIGUELMAN, B. *Farmacogenética e sistemas sanguíneos eritrocitários*. Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1983.
8. FARBER, J.M. Chemokines, lymphocytes, and HIV. *Braz J Med Biol Res*, January 1998, Volume 31(1) 11-17.
9. FUNDAÇÃO PRÓ-SANGUE. HEMOCENTRO DE SÃO PAULO. Curiosidades: tipos de sangue. Disponível em: <http://www.prosangue.sp.gov.br/prosangue/actioncuriosidades.do?acao=curiosidadeF> Acesso em: 20 de julho de 2010.
10. GARRATY, G. Association of blood groups and disease: do blood group antigens and antibodies have a biological role? *Hist Philos Life Sci*, 1996; 18(3):321-44. Pub Med. Gov.
11. GIRELLO, A.L; KUHN, T.I.B.B. *Fundamentos da imuno-hematologia eritrocitária*. São Paulo, Ed. Senac, 2002.
12. HUTSON, A.M. et al. Norwalk virus infection and disease is associated with ABO histo-blood group type. *J Infect Dis*, 2002;185:1335–1337.
13. KINDBERG, E. et al. A nonsense mutation (428G->A) in the fucosyltransferase FUT2 gene affects the progression of HIV-1 infection AIDS. *Official journal of the international AIDS society*, 21 March 2006 - Volume 20 - Issue 5 - p 685-689.
14. LECOLIER, B. et al. Absence of relationship between *Toxoplasma gondii* antibodies and blood group in pregnant women in France. *Eur J Clin Microbiol*, 1990; 9(2):152-153.
15. LEE, J.S.et al. Expression of blood-group antigen A: a favorable prognostic factor in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1991; 324: 1084-90.
16. MATTOS, L.C. **Correlação dos fenótipos ABO, Lewis, secretor e polimorfismo molecular do locus ABO em pacientes infectados e não infectados pelo *Helicobacter pylori***. UNESP – Universidade Estadual Paulista, 2000. Tese (Doutorado).Universidade Estadual Paulista
17. MATTOS, L.C. et al. ABO, Lewis, secretor and non-secretor phenotypes in patients infected or uninfected by the *Helicobacter pylori* bacillus. *São Paulo J Med*, vol.120 no.2 São Paulo Mar. 2002.
18. MIDTVEDT, T; VAAGE, L. Relationship between *Toxoplasma gondii* antibodies and blood group. *Eur J Clin Microbiol* 1989; 8(6):575-576.
19. PATRICK, R.H. et al. Norovirus Capture with Histo-Blood Group Antigens Reveals Novel Virus-Ligand Interactions. *Journal of Virology*, March 2004, p. 3035-3045, Vol. 78, No. 6
20. ROBERTS, J.A.F. Blood Groups and Susceptibility to Disease. *Br J Prev Soc Med*, 1957 Jul;11(3):107–125.
21. SCHIFF, F; SASAKI, H. Der ausscheidungstypus, ein auf serologischen Wege nachweisbares mendelndes Merkmal. *Lin. Wschr.*, 11: 1426-1429, 1932.
22. SILVIA, L.B; MARCIA, C.Z.N. Funções biológicas dos antígenos eritrocitários. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*, Vol 31 no. 2 São Paulo Mar/Apr.2009 Epub Apr 17,2009.
23. UKAEJIOFO, E.O; NUBILA, T. Association between ABO, Rhesus blood group systems and haemoglobin genotype among confirmed HIV/AIDS-TB co-infected patients in Enugu Urban, Nigeria. *West Afr J Med*, 2006 Jan-Mar;25(1):61-4.
24. WOLPIN, B.M. et al. **ABO Blood Group and the Risk of Pancreatic Cancer. Journal of the National Cancer Institute. Oxford, 10 mar. 2009. Oxford Journals, volume 101, número.**
25. YOSHIDA, A; YAMAGUCHI, Y.D; DAVE, V. Immunologic homology of human blood group glycosyltransferases and genetic background of blood group (ABO) determination. *Blood* 1979; 59:344-350.

IMPORTÂNCIA DOS PROGRAMAS DE TRIAGEM PARA O GENE DA HEMOGLOBINA S

IMPORTANCE OF SCREENING PROGRAMS OF THE HEMOGLOBIN S GENE

LUCIENE COUTINHO ZANOTTI

Biomédica, Pós-Graduanda em Hematologia pela UNINGA – Cacoal RO

FABIANA CRISTINA DONOFRIO

Professora doutoranda em Biociências e Biotecnologia aplicada à Farmácia da
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara – UNESP.

Endereço para correspondência: Rua Princesa Isabel, 422, Ouro Preto do Oeste, Rondônia, Brasil. CEP: 76920-000. lucy_opo@hotmail.com

RESUMO

A anemia falciforme é uma doença genética que evolui cronicamente causando danos emocionais e físicos as pessoas acometidas. Depois que o programa de triagem neonatal foi estabelecido como rotina, as triagens populacionais no período neonatal tem sido muito importante para o diagnóstico precoce e a inclusão de medidas preventivas e educativas. Através da triagem para o gene da hemoglobina S é possível identificar portadores ou casais de risco, antes do casamento ou procriação, resultando em muitos benefícios para os portadores desta patologia e seus familiares, além de reduzir custos para o sistema único de saúde.

PALAVRAS-CHAVES: Triagem neonatal, Hemoglobinopatias, Diagnóstico.

ABSTRACT

Sickle cell anemia is a genetic disease that progresses chronically causing emotional and physical damage to the injured person. After the neonatal screening program was established as a routine, screening the population in the neonatal period has been very important for early diagnosis and the inclusion of preventive and educational measures. By screening for hemoglobin S gene can identify carriers and couples at risk before marriage or procreation resulting in many benefits for patients with this disease and their families, besides reduce costs for national health care system.

KEYWORDS: Neonatal screening, Haemoglobinopathies, Diagnosis.

INTRODUÇÃO

A doença falciforme foi descrita pela primeira vez em 1910, por Herrick, pela observação de eritrócitos em forma de foice no sangue de um indivíduo anêmico da raça negra. É uma doença de caráter genético originada por uma mutação no cromossomo 11,

resultando na substituição de um ácido glutâmico pela valina na posição 6 da extremidade N-terminal na cadeia β da globina, dando origem à hemoglobina S (GÓMEZ-CHIARI *et al.*, 2003; INÍGUEZ *et al.*, 2003).

Os eritrócitos que apresentam hemoglobina S sofrem polimerização em baixas concentrações de oxigênio, provocando deformação em sua forma semelhante à de uma foice, sendo chamada de falciforme (SERJEANT, 1999; COSTA, 2001).

Os eritrócitos em forma de foice provocam obstrução do fluxo sanguíneo capilar, além de sua própria destruição precoce, acarretando graves manifestações clínicas, com maior frequência após os 3 meses de idade (SERJEANT, 1999). Indivíduos que apresentam a mutação podem ser heterozigotos (um único gene mutado) sem desenvolver manifestações clínicas, ou homozigotos (dois genes mutados) produzindo o quadro de anemia falciforme (DUCATTI *et al.*, 2001; GUEDES & DINIZ, 2007).

O gene da hemoglobina S tem alta frequência em toda a América, e no Brasil é mais prevalente nas regiões Sudeste e Nordeste (BANDEIRA *et al.*, 1999).

A anemia falciforme (AF) é um distúrbio genético de caráter autossômico recessivo, predominando a produção de HbS acompanhada de quantidades normais de HbA2 e aumento moderado de HbF. É uma doença crônica com o déficit precoce de peso e estatura, atraso da maturação sexual e prejuízo no desempenho escolar, e o transporte de oxigênio é prejudicado em condições ambientais adversas, como elevadas altitudes, ausência de oxigênio ou mesmo mudanças climáticas (ROBBINS *et al.*, 1991; WATANABE, 2007).

O traço falciforme (TF) não é uma doença, apenas indica a presença da hemoglobina S em combinação com a hemoglobina A. Os indivíduos heterozigotos não apresentam nenhuma anormalidade hematológica, evoluem como pessoas normais, sem anormalidade física e expectativa de vida semelhante ao da população geral (MURAO & FERRAZ, 2007; ROBBINS *et al.*, 1991; DI NUZZO & FONSECA, 2004). Entretanto, estes indivíduos devem sempre ser encaminhados para aconselhamento genético, pois um casal com traço falciforme tem 25% de chance de ter um filho com anemia falciforme (GUEDES & DINIZ, 2007; ROBBINS *et al.*, 1991).

ALVES (1996) afirmou que no Brasil, 78,6% dos óbitos devido à doença falciforme ocorrem até os 29 anos de idade, e 37,5% concentraram-se nos menores de nove anos. A elevada letalidade, que abrangem especialmente jovens, reflete a gravidade da doença.

Depois que o programa de triagem neonatal foi estabelecido como rotina, na década de 60, as triagens populacionais no período neonatal ganharam importância no campo da pediatria preventiva, pois o diagnóstico precoce de qualquer patologia genética permite tratamento e prevenção de casos futuros (PANTALEÃO *et al.*, 1993; NAYLOR, 1985; SERJEANT, 1974). Além de detectar o estado do portador precocemente, estes programas promovem a orientação dos familiares, acompanhamento e aconselhamento genético destes pacientes (BANDEIRA *et al.*, 2007).

Os distúrbios herdados são detectados através de testes bioquímicos específicos, e a triagem neonatal é composta por seis etapas: triagem, diagnóstico, seguimento, gerenciamento, avaliação e educação, sendo esta última fundamental. A educação familiar e da comunidade é importante para que possam auxiliar e apoiar os pais que recebem o aconselhamento genético (THERRELL, 2001; WATANABE, 2007).

O comitê de Genética da Academia Americana de Pediatria, sugere estratégias para serem adotadas desde o diagnóstico das hemoglobinopatias até o acompanhamento das crianças e familiares. Dentre elas: teste seletivo de casais portadores de traço falciforme ou que tenham filho doente, ou de neonatos de mães portadoras de traço falciforme e triagem de todos os neonatos, sem distinção (WAPNER *et al.*, 1996).

A anemia falciforme representa um preconceito contra a raça negra, porém a triagem universal evita rotulação e discriminação. O Brasil possui alto grau de miscigenação racial, pois possui uma população de diversas origens. Portanto, independente do grupo étnico, todos

os recém-nascidos devem realizar a triagem para garantir a eficiência do programa (AZEVEDO, 1980; ANGASTINIOTIS & MODELL, 1998).

O diagnóstico laboratorial da anemia falciforme é feito através de eletroforese de hemoglobina para detecção da hemoglobina S, além de hemograma e dosagem de hemoglobina fetal (DOMINGOS, 2002), realizada de acordo com as normas criadas pela portaria do Ministério da Saúde nº 822/01 (RAMALHO *et al.*, 2003). Para o diagnóstico neonatal podem ser utilizadas amostras de sangue seco em papel-filtro, coletadas do calcanhar do neonato (teste do pezinho) ou sangue de cordão umbilical. Estes métodos de triagem apresentam alta especificidade e sensibilidade (FERRAZ & MURAO, 2007).

A hemoglobina normal do feto é chamada de hemoglobina fetal (HbF) e a hemoglobina normal do adulto é chamada de hemoglobina A (HbA). Os testes laboratoriais utilizados identificam as hemoglobinopatias em ordem crescente de concentração. O perfil hemoglobínico normal do feto é HbFA, pois possui alta concentração da hemoglobina fetal (HbF) em relação a hemoglobina normal do adulto (HbA). Crianças com anemia falciforme, ou portadoras do traço falciforme, possuem também, grande quantidade de HbF. De acordo com a herança genética as possibilidades fenotípicas de uma criança com anemia falciforme são: presença de S em maior concentração que A (HbFSA), presença de S com outras variantes hemoglobínicas, na ausência de A (HbFSC), e presença de S e ausência de A (HbFS). Além da hemoglobina S, outras variantes podem ser encontradas (FERRAZ & MURAO, 2007; RAMALHO, 1986). Portanto, os métodos utilizados identificam crianças homocigotas (doença falciforme) e heterocigotas (traço falciforme), além de outras hemoglobinopatias (EMBURY *et al.*, 1994; NAOUM, 1987).

Independentemente do fenótipo apresentado pela criança, todos os recém-nascidos diagnosticados na triagem neonatal como possíveis doentes falciformes deverão passar por uma reavaliação laboratorial, após o sexto mês de vida (FERRAZ & MURAO, 2007; DOMINGOS, 2002)

O objetivo básico dos programas de triagem neonatal para hemoglobinopatias é a busca de doentes e de portadores do traço falciforme. No Brasil, a frequência do traço falciforme varia de 2% a 8%, sendo a hemoglobinopatia de maior incidência na população brasileira, o que salienta a importância de sua detecção (MURAO & FERRAZ, 2007; RAMALHO, 1976).

REFLEXÕES

A inclusão da triagem neonatal (teste do pezinho) permite o diagnóstico precoce das hemoglobinopatias que não apresentam sintomas no período neonatal, reduzindo as taxas de mortalidade nos primeiros anos de vida. Com a identificação dos indivíduos com hemoglobinopatias pode-se introduzir a profilaxia adequada para infecções e ainda acompanhamento ambulatorial dos casos diagnosticados (DI NUZZO & FONSECA, 2004; NEGRI *et al.*, 2003). Esta triagem deverá ser posteriormente complementada pela confirmação diagnóstica laboratorial, além do aconselhamento genético dos pais, possibilitando uma decisão consciente em futura gravidez. Os pais também devem ser orientados sobre as complicações precoces (sinais e sintomas) e identificação de outros casos de anemia falciforme na família (RAMALHO *et al.*, 2002; SIQUEIRA, 2002; PERES, 1996).

Considerando as formas graves de hemoglobinopatias e a frequência elevada de heterocigotos para anemia falciforme no Brasil, a terapia adequada e o diagnóstico precoce representam importante papel para melhoria da qualidade de vida. Apesar de não possibilitar cura da doença, diminuem as complicações clínicas que decorrem dela (Portaria MS Nº. 951, 1996; LIN *et al.*, 1992; GESSNER *et al.*, 1996).

A triagem neonatal pode funcionar como uma forma de diminuir custos para o sistema único de saúde, pois a identificação precoce de portadores do traço falciforme permite a orientação genética destes indivíduos ou famílias, proporcionando tomada de decisões

conscientes sobre a procriação. A partir do momento em que casais de risco tem informações necessárias para optarem ou não por uma gestação, gastos com pacientes falciformes podem ser evitados. Os indivíduos orientados são informados do problema, porém não são privados de tomar decisões próprias sobre a vida reprodutiva. O profissional envolvido deve discutir além do risco genético, outros aspectos, como importância do diagnóstico precoce, tratamentos disponíveis entre outros.

Como a população do Brasil apresenta genes com frequências variáveis para hemoglobinas anormais, a detecção dos portadores destas alterações genéticas é de extrema importância, pois representam fonte de novos heterozigotos e de possíveis homozigotos. A prevenção das hemoglobinopatias deve começar precocemente, compreendendo o primeiro passo para reduzir a morbimortalidade dos indivíduos com doença falciforme e fornecendo informações para evitar o nascimento de indivíduos portadores desta patologia genética, que pode ser letal.

BIBLIOGRAFIA

1. ALVES, A.L. Estudo da mortalidade por anemia falciforme. **Informe Epidemiológico do SUS**, v.5, n.4, p.45-53, 1996.
2. AZEVEDO, E. S. Subgroup studies of black admixture within a mixed population of Bahia, Brazil. **Annals of Human Genetics**, v.44, p.55-60, 1980.
3. ANGASTINIOTIS, M.; MODELL, B. Global epidemiology of hemoglobin disorders. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v.850, p.251-269, 1998.
4. BANDEIRA, F.M. G.C. et al. Características de recém-nascidos portadores de hemoglobina S detectados através de triagem em sangue de cordão umbilical. **J Pediatr**, v.75, n.3, p.167-71, 1999.
5. BANDEIRA, F.M.G.C. et al. Importância dos programas de triagem para o gene da hemoglobina S. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**, v.29, n.2, p.169-184, 2007.
6. COSTA, F.F. Anemia Falciforme. In: ZAGO, M.A.; FALCÃO, R.P.; PASQUINI, R. **Hematologia: Fundamentos e Prática**. 1ª.ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2001.
7. DUCATTI, R.P. et al. Investigação de hemoglobinopatias em sangue de cordão umbilical de recém-nascidos do Hospital de Base de São José do Rio Preto. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**, v.23, n.1, 2001.
8. DI NUZZO, D.V.P.; FONSEC, A.S.F. Anemia falciforme e infecções. **J Pediatria**, v.80, n.5, p.347-54, 2004.
9. DOMINGOS, C.R.B. **Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doença Falciformes**, 1.ed. Brasília : ANVISA, 2002.
10. EMBURY, S.H. et al. **Sickle Cell Disease: Basic Principles and Clinical Practice**. 1.ed. New York: Raven Press, 1994.
11. FERRAZ, M.H.C.; MURAO, M. Diagnóstico laboratorial da doença falciforme em neonatos e após o sexto mês de vida. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**, v.29, n.3, p.218-222, 2007.
12. GÓMEZ-CHIARI, M.; PUIGBERT, J.T.; ARAMBURU, J.O. Drepanocitosis: experiência de um centro. **AnPediatr**, v.58, n.2, p.95-9, 2003.
13. GUEDES, C.; DINIZ, D. Um caso de discriminação genética: o traço falciforme no Brasil. **Physis**, v.17, n.3, p.501-20, 2007.
14. GESSNER, B.D.; TEUTSC, S.M.; SHAFFER, P.A. A cost-effectiveness evaluation of newborn hemoglobinopathy screening from the perspective of state health care systems. **Early Human Development**, v.45, p.257-275, 1996.
15. INÍGUEZ, E.D. et al. Detección precoz neonatal de anemia falciforme y otras hemoglobinopatias en la comunidad autónoma de Madrid. Estudio piloto. **AnPediatr**, v.58, n.2, p.146-55, 2003.
16. LIN, T.; ENG H.L.; KUO P.L. Neonatal screening for alpha-thalassemia in Southern Taiwan. **Journal Formosan Med. Assoc**, v.91, n.12, 1992.
17. MURAO, M.; FERRAZ, M. H. C. Traço falciforme – heterozigose para hemoglobina S. **Rev. bras. hematol. Hemoter**, v. 29, n.3, p.223-225, 2007.
18. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria MS Nº. 951 de 10/05/1996**. Coordenação de Sangue e Hemoderivados. Programa de anemia falciforme.
19. NAYLOR, E.W. Recent Developments in Neonatal Screening. **Semin Perinatol**, v.9, p.232-49, 1985.
20. NAOUM, P.C. **Diagnóstico das Hemoglobinopatias**. 1.ed. São Paulo: Livros Médicos, 1987.
21. NEGRI, B. et al. **Manual de normas técnicas e rotinas operacionais do programa nacional de triagem neonatal**. 1. ed. Brasília: Ed MS, 2003.

22. PERES, M.J. et al. Rastreamento neonatal de hemoglobinopatias numa população residente em Portugal. **Acta MedPort**, v.9, p.135-9, 1996.
23. PANTALEÃO, S.M. et al. Triagem de hemoglobinopatias estruturais em recém-nascidos de João Pessoa – PB. **Rev Bras PatolClin**, v.29, p.8-13, 1993.
24. RAMALHO, A.S. **Ashemoglobinopatias hereditárias**: Um problema de Saúde Pública no Brasil. 1.ed. Ribeirão Preto: Editora da Sociedade Brasileira de Genética, 1986.
25. RAMALHO, A. S.; MAGNA, L. A.; PAIVA, S. R. B. A portaria n.º 822/01 e a triagem neonatal das hemoglobinopatias. **Rev. Brás. Hematol. Hemoter**, v.24, n.4, p.1-7, 2002.
26. RAMALHO, A.S. et al. Hemoglobina S em recém-nascidos brasileiros. **J. pediatr**, Rio de Janeiro, p 9-7, 1976.
27. RAMALHO, A.S.; MAGNA, L.A.; PAIVA, S.R.B. Portaria nº 822/01 do Ministério da Saúde e as peculiaridades das hemoglobinopatias em saúde pública no Brasil. **Cad Saúde Pública**, v.19, p.1195-9, 2003.
28. ROBBINS, S.L.; COTRAN, R.S.; KUMAN, V. Doença dos eritrócitos e distúrbios hemorrágicos. In: **Patologia Estrutural e Funcional**. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991.
29. SIQUEIRA, F. A. M. et al. Diagnóstico de hemoglobinopatias em recém-nascidos do hospital de base de São José do Rio Preto-SP. **Rev Bras. HematoHemoter**, v.24, n.4, p.1-6, 2002.
30. SERJEANT, G.R. A doença da célula falciforme. **Anais Nestlé**, v.58, p.11-12, 1999.
31. SERJEANT, B.E. et al. Screening cord bloods for detection of sickle cell disease in Jamaica. **ClinChem**, v.20, p.666-9, 1974.
32. THERRELL, B. L. U. S. Newborn screening policy dilemmas for the twenty-first century. **Molecular Genetics and Metabolism**, v.74, p.64-74, 2001.
33. WATANABE, A. M. **Prevalência da anemia falciforme no estado do Paraná**. Curitiba, 2007. 122f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Paraná.
34. WAPPNER, R. S. et al. Health supervision for children with sickle cell diseases and their families. **Pediatrics**, v.98, p.467-72, 1996.

COLEDOCOLITÍASE: ASPECTOS CLÍNICOS, DIAGNÓSTICOS E TERAPÊUTICOS

CHOLEDOCHOLITHIASIS: CLINIC, DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC ASPECTS

VANESSA CRISTINA LEITE MICK,
Acadêmica do 5º ano de Medicina da Faculdade Ingá – Uningá - Unidade de Ensino Superior Ingá

LAÍS DE VICO
Acadêmica do 5º ano de Medicina da Faculdade Ingá – Uningá - Unidade de Ensino Superior Ingá,

AISSAR EDUARDO NASSIF
Professor Adjunto e Coordenador do Curso de Medicina da Faculdade Ingá . Mestre e Doutor em Clínica Cirúrgica pela UFPR. Coordenador da residência médica em Cirurgia geral do Hospital Santa Rita, Maringá-PR.

Endereço para correspondência: Vanessa Cristina Leite Mick. Rua Rui Barbosa, 265, Zona Sete, Maringá-Paraná – Brasil, 87020-090. nessa_mick@hotmail.com

RESUMO

A coledocolitíase caracteriza-se pela presença de cálculos biliares no interior da via biliar principal. Sua incidência aumenta com a idade, e cerca de 5% a 10% dos pacientes submetidos à colecistectomia necessitam de complementação a este procedimento. **OBJETIVO:** O presente trabalho tem por finalidade identificar os aspectos clínicos, laboratoriais e de imagem sugestivos da coledocolitíase, para assim, estabelecer a melhor opção terapêutica, e suas indicações, além do momento que a mesma deve ser realizada.

PALAVRAS-CHAVE: Coledocolitíase, Litíase da via biliar principal.

ABSTRACT

Cholelithiasis is characterized by the presence of gallstones within the common bile duct. The incidence increases with age, and about 5% to 10% of patients undergoing cholecystectomy require completion of this procedure. **OBJECTIVE:** This study aims to identify the clinical, laboratory and imaging suggestive of Cholelithiasis, thus, establish the best therapeutic option, and its indications, beyond the time that it should be performed.

KEY WORDS: Cholelithiasis, common bile duct stones

INTRODUÇÃO

Coledocolitíase ou litíase da via biliar principal caracteriza-se pela presença de cálculos biliares no colédoco, sendo classificada em primária ou secundária (COELHO, 2009 e ORTIGARA *et al.*, 2005).

Os cálculos biliares que se formam na vesícula biliar e descem através do ducto cístico para o colédoco, são conhecidos como cálculos secundários (ROQUE *et al.*, 2007), e correspondem à 95% dos cálculos biliares (COELHO, 2009). Os que se formam no próprio colédoco, decorrentes a estenose ou tumorações são denominados como primários, e equivalem a 5% (COELHO, 2009). Os cálculos também podem ser classificados em residuais e recorrentes, sendo que estes ocorrem dois anos após realização do procedimento cirúrgico (ROQUE *et al.*, 2007).

Cerca de 10% dos pacientes submetidos à colecistectomia (extração da vesícula biliar) apresentam este problema, o que determina em muito o agravamento do quadro, a necessidade de re-intervenção cirúrgica ou procedimentos endoscópicos de alto custo, bem como aumentando a morbi-mortalidade.

EPIDEMIOLOGIA

litíase biliar é uma doença de alta prevalência, ocorrendo em cerca de 10% da população geral (GIL *et al.*, 2007). A coledocolitíase incide em aproximadamente 8% a 20% dos pacientes portadores de litíase da vesícula biliar e os submetidos à colecistectomia. Vários fatores associam-se com o aumento na incidência da litíase biliar, entre eles, sexo feminino, múltiplas gestações, idade avançada (acima dos 50 anos), hereditariedade, obesidade e perda acentuada e rápida de peso, pacientes portadores de cirrose hepática e diabetes melitus, além do uso de alguns medicamentos, tais como estrogênios (COELHO, 2009).

Os cálculos primários associam-se a: estenose de via biliar principal, cistos biliares como na doença de Caroli ou congênitos, a presença de corpos estranhos como fios de sutura inabsorvíveis, vermes como o *Ascaris lumbricoides* e *Clonorchis sinensis*. Estes cálculos se associam à estase e infecção biliar, sendo constituídos de pigmento biliar de cor escura e frágil (COELHO, 2009 e ORTIGARA *et al.*, 2005), decorrente da desconjugação de bilirrubina pelas bactérias e aglomeração de pigmentos sólidos com bactérias pela glicocálix bacteriana (COELHO, 2009).

SINTOMAS

A apresentação clínica dos cálculos do colédoco pode ocorrer basicamente de quatro formas (GIL *et al.*, 2007). Os chamados cálculos menores assintomáticos, que migram espontaneamente para o duodeno. Os associados à obstrução do ducto biliar ocasionando icterícia obstrutiva que causa dor em quadrante superior direito ou epigástrico, geralmente contínua de forte intensidade, com duração de 30 minutos a 2 horas e comumente associada a náuseas e vômitos. Quando ocorre obstrução associada à infecção, normalmente *E.coli*, produzindo a colangite que se caracteriza por dor, febre e queda do estado geral, sendo uma condição clínica que conduz a risco de vida com alto índice de mortalidade. A pancreatite aguda seria a quarta condição clínica na apresentação da coledocolitíase que pode evoluir com complicações como cirrose hepática biliar e abscesso hepático.

As manifestações clínicas podem ocorrer antes da realização da colecistectomia ou num período que varia de imediato até muitos anos após este procedimento.

AVALIAÇÃO

A presença de cálculos na via biliar principal pode ser suspeitada no período pré-operatório através da associação da história clínica, de exames laboratoriais que podem indicar aumento das enzimas canaliculares e bilirrubinas e, de exames de imagem (MACHADO *et al.*, 2000). Diversos autores referiram que a associação dos critérios clínicos, laboratoriais e ultra-sonográficos determinam sensibilidade de 96% a 98% para o diagnóstico de coledocolitíase (CAMPOS *et al.*, 2004).

Dentre os critérios clínicos que podem ser avaliados e sugestivos de coledocolitíase, destacam-se sexo, idade (maior ou igual a 65 anos), antecedente de icterícia, icterícia na internação, colúria, acolia fecal, dor no hipocôndrio direito, sinal de Murphy e febre (ARAÚJO-NETO *et al.*, 2005).

Em relação aos exames laboratoriais, níveis séricos elevados de bilirrubinas (direta e indireta), fosfatase alcalina (FA) e transaminases são comuns, porém, não são sensíveis nem específicos para coledocolitíase, pois aproximadamente $\frac{1}{3}$ desses pacientes apresentam exames laboratoriais normais (ORTIGARA *et al.*, 2005). Outros exames indicadores laboratoriais de coledocolitíase são: gama glutamiltranspeptidase (GGT), alanina amino transferase (ALT), aspartato amino transferase (AST) e amilase (ARAÚJO-NETO *et al.*, 2005). De todos os exames, a bilirrubina sérica apresenta o maior valor preditivo positivo (28-50%) (PETELIN, 1993). Tabela 1.

A colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPRE) é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico de coledocolitíase com a vantagem de ser também utilizada no tratamento da doença (ORTIGARA *et al.*, 2005). As complicações relacionadas à CPRE aparecem em aproximadamente 10% dos pacientes submetidos a este procedimento, entre elas, pancreatite aguda, perfuração do trato gastrointestinal e colangite, sendo a pancreatite aguda (50%) a mais freqüente e temível das complicações (DAHER FILHO *et al.*, 2007 e MALUF-FILHO, 2001). Além destas complicações, a CPRE apresenta algumas desvantagens, sendo considerado um método invasivo, de custo elevado e com taxas de morbi-mortalidade não desprezíveis (CAMPOS *et al.*, 2004).

Tabela 1. Coledocolitíase, quando suspeitar.

Fosfatase alcalina aumentada
Bilirrubina aumentada
Colédoco dilatado
Ducto Cístico largo
Cálculos pequenos
Pancreatite biliar
Icterícia passada ou presente
<ul style="list-style-type: none">• <u>Baixa probabilidade <2%</u><ul style="list-style-type: none">- ausência de icterícia- perfil hepático normal- ausência de dilatação de vias biliares• <u>Média Probabilidade</u><ul style="list-style-type: none">- Bilirrubina <2- FA > 110- TGO e TGP duas vezes o normal- História de pancreatite ou icterícia• <u>Alta probabilidade</u><ul style="list-style-type: none">- Icterícia- Perfil hepático alterado- Dilatação de vias biliares

Nos últimos anos tem se alcançado grandes avanços com a introdução da colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM), a qual além de ser menos invasiva, é bastante sensível e específica, apresentando sensibilidade de 95% e especificidade de 85%. Este exame permite uma avaliação precisa da via biliar.

Tabela 2. Importância dos exames de imagem no diagnóstico.

Método	Sensibilidade	Especificidade	Acurácia
Colangiovenosa	100	92-95	94
Colangio Tomografia	75-79	97-99	78
Colangio Tomografia Espiral	88	100	94
Ultra-som	13-88	>9	73
Endo Ultra-som	97	>95	97
CPRE	82	-----	47-100
Colangioresonância	81-87	69-100	90-93
Ultra-som laparoscópico	100	98	-----

No entanto, perde em especificidade e sensibilidade quando não há dilatação da mesma. Tal método pretende substituir o habitual exame de CPRE. Atualmente este exame é indicado para pacientes considerados de risco intermediário para coledocolitíase.

A ecografia abdominal pode sugerir a presença de coledocolitíase quando houver dilatação igual ou maior a 0,5 cm de diâmetro do colédoco em pacientes diagnosticados com colelitíase. Esta técnica também pode ser útil para a visualização de cálculos no colédoco, porém, somente em 60-70% dos casos (ORTIGARA *et al.*, 2005). Tabela 2

A ultra-sonografia apresenta precisão de aproximadamente 95% a 98% no diagnóstico de colelitíase (COELHO, 2009), sendo o melhor método de triagem para detectar alterações da vesícula e vias biliares (CAMPOS *et al.*, 2004), porém, apresenta precisão de apenas 25% a 30% no diagnóstico de litíase da via biliar principal (COELHO, 2009).

TRATAMENTO

O tratamento adequado da coledocolitíase inclui a intervenção da via biliar principal, além da realização de colecistectomia (CAMPOS *et al.*, 2004).

A intervenção da via biliar principal pode ser endoscópica ou cirúrgica. O tratamento endoscópico tem sido indicado no pré-operatório, no pós-operatório ou eventualmente durante a colecistectomia (CAMPOS *et al.*, 2004 e DAHER FILHO *et al.*, 2007). O tratamento cirúrgico se dá através da exploração da via biliar principal pelo ducto cístico ou da coledocotomia clássica, e, mais recentemente, durante a colecistectomia por videolaparoscopia (VL) (DAHER FILHO *et al.*, 2007).

O principal fator que deve ser considerado para estabelecer o melhor tipo de tratamento a ser realizado é o momento em que o diagnóstico de coledocolitíase é feito (CAMPOS *et al.*, 2004).

Nos pacientes em que o diagnóstico de coledocolitíase tiver sido feito durante o pré-operatório (Tabela 1), existe a opção de realizar o tratamento endoscópico, através da colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPRE) com papilotomia endoscópica e retirada dos cálculos, associado à colecistectomia complementar. Porém, segundo alguns autores, há controvérsias em realizar o tratamento por essa via, preferindo então, a

intervenção cirúrgica. O tamanho do cálculo pode impedir ou dificultar a sua retirada pela via endoscópica, e, além disso, muitos autores somente realizam o tratamento através da papilotomia endoscópica nos casos de colangite que não responde ao tratamento clínico (MACHADO *et al.*, 2000), pancreatite biliar evoluindo mal ou em pacientes com mau estado geral, nos quais a cirurgia deve ser protelada. (CROCE *et al.* e PETELIN *et al.*, 1993) descreveram que a morbidade da coledocotomia com exploração variou de 0 a 9,3% e a mortalidade de 0 a 1,2%.

Quando o diagnóstico de coledocolitíase é estabelecido no intra-operatório de colecistectomia laparoscópica, o cirurgião possui algumas opções. As principais opções são: exploração laparoscópica da via biliar principal (ELVBP) através do ducto cístico (via transcística) ou da coledocotomia clássica (MACHADO *et al.*, 2000), ou por via aberta (CAMPOS *et al.*, 2004). Segundo alguns autores, a exploração transcística é preferida, no entanto, nos cálculos maiores que o diâmetro do ducto cístico e nos localizados em posição alta (no hepático), realiza-se preferencialmente a exploração por coledocotomia. A exploração é mais fácil de ser realizada quando há dilatação das vias biliares (MACHADO *et al.*, 2000), pois, desse modo, o cístico está dilatado o suficiente para a passagem do coledoscópio. Na presença de cálculos menores que dois cm há preferência da realização da papilotomia endoscópica durante a cirurgia (MELO *et al.*, 2003).

É comum que em pacientes com cálculos identificados na colangiografia intra-operatória, estes sejam encaminhados para tratamento através CPRE pós-operatória. O risco com esta abordagem é evidente: caso a CPRE no pós-operatório falhar, o paciente é, então, submetido a uma segunda anestesia e operação para remoção do cálculo. Pelo menos, os cirurgiões devem ter conhecimento do paciente e dos fatores técnicos que possam contribuir para o insucesso da CPRE (PARK & MASTRANGELO, 2000). Tabela 3.

A ELVBP tem se mostrado como um método seguro mesmo em faixas etárias mais avançadas. Segundo Fontan *et al.* (1995) que procedeu a meta análise de pacientes submetidos a VLC com exploração de vias biliares, a taxa de sucesso variou de 73 a 93%

Uma vez realizada a remoção dos cálculos da via biliar principal, o colédoco necessita de um procedimento de drenagem, para evitar estase e conseqüente colangite (MACHADO *et al.*, 2000). Se o ducto cístico for usado com sucesso durante a exploração biliar laparoscópica, não há necessidade da inserção de uma sonda de Kehr. Está indicada a colocação de sonda de Kerh sempre que houver violação do colédoco.

A colecistectomia laparoscópica é atualmente o método preferido para o tratamento da colelitíase no mundo. Algumas de suas vantagens em relação à colecistectomia convencional são: menor dor no pós-operatório, realimentação e alta hospitalar precoces e retorno às atividades diárias habituais mais rápido (ROQUE *et al.*, 2007).

As grandes dilatações da via biliar, os cálculos grandes, os cálculos recidivantes e a associação de cálculo com estenose são as principais causas de falha no tratamento endoscópico. Nessas situações, o tratamento cirúrgico ainda se impõe como melhor opção (MARTINS *et al.*, 2001).

REFLEXÕES

Atualmente na literatura, não existe consenso entre os especialistas sobre a melhor conduta na coledocolitíase, já que há uma ampla gama de opções terapêuticas comprovadas no manejo desta doença. O conjunto de aspectos clínicos e laboratoriais e o momento em que o diagnóstico de coledocolitíase é feito, são de fundamental importância para o auxílio e estabelecimento do tratamento. Portanto, o tratamento deve ser individualizado para cada caso.

Tabela 3. Preditores de falha da CPRE

<ul style="list-style-type: none">• <u>Tamanho do cálculo</u><ul style="list-style-type: none">- Maior que 25 mm de diâmetro- Cálculo com diâmetro maior que o ducto • <u>Posição dos cálculos</u><ul style="list-style-type: none">- Cálculos intra-hepáticos- Cálculos impactados- Múltiplos cálculos compactos • <u>Estenose do ducto biliar comum</u><ul style="list-style-type: none">- Divertículo duodenal,- Gastrectomia tipo Bilroth II / Roux-en-Y
--

BIBLIOGRAFIA

1. ARAÚJO-NETO, N. P. et al. Predição da coledocolitíase pela associação de indicadores clínicos e laboratoriais em dois momentos do pré-operatório da colecistectomia. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgia**, volume 32, nº 1, janeiro-fevereiro, 2005.
2. CAMPOS, T. et al. Fatores preditivos de coledocolitíase em doentes com litíase vesicular. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, SP, 2004.
3. COELHO, J. C. U.. **MANUAL DE CLÍNICA CIRÚRGICA: Cirurgia geral e especialidades**. Volume 1. São Paulo: Editora Atheneu, 2009.
4. CROCE; E. et al. Early and late results of laparoscopic choledochotomy without drainage. **Endosc Surg Allied Technol** 1(3): 130-2, 1993.
5. DAHER FILHO, P. F. et al. Avaliação de complicações relacionadas à CPRE em pacientes com suspeita de coledocolitíase. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgia**, Volume 34, nº2, março-abril, 2007.
6. FONTAN, A.J.A. et al. Exploração laparoscopia dos ductos biliares. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões** 23:45-9, 1995.
7. GIL, S. M. et al. Estudo da incidência de coledocolitíase em pacientes com colecistite calculosa aguda e crônica submetidos à colecistectomia videolaparoscópica. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgia**, volume 34, nº 4, Catanduva, SP, julho-agosto, 2007.
8. MACHADO, M. A. C. et al. Tratamento laparoscópico de coledocolitíase. **Arquivos de Gastroenterologia**, volume 37, nº 3, São Paulo, SP, julho-setembro, 2000.
9. MALUF-FILHO, F. A colangiopancreatografia por ressonância magnética deve substituir a colangiopancreatografia endoscópica retrógrada no algoritmo diagnóstico das doenças biliopancreáticas? **Arquivos de Gastroenterologia**, volume 18, nº 3, julho-setembro, 2001.
10. MARTINS, M. V. D. C. et al. Hepaticojejunostomia em “y” de roux videoassistida. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgia**, volume 28, nº 2, Rio de Janeiro, março-abril, 2001.
11. MELO, M. C. et al. Mesa Redonda: Como tratar a coledocolitíase. **Revista Brasileira de Videocirurgia**, volume 1, nº 3, julho-setembro, 2003.
12. ORTIGARA, L. et al. Avaliação pré-operatória dos pacientes com coledocolitíase. **Revista Técnico-Científica do Grupo Hospitalar Conceição**, Volume 18, nº 1, Porto Alegre, RS, janeiro-junho, 2005.
13. PARK, A. E., MASTRANGELO Jr; M. J. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the management of choledocholithiasis. **Surgical Endoscopy**, 2000; 14: 219-226, New York.
14. PETELIN, J.B. Clinical results of common bile duct exploration. **Endosc Surg Allied Technol** 1(3):125-9, 1993.
15. ROQUE, R. et al. COLECISTECTOMIA LAPAROSCÓPICA: Cirurgia de Ambulatório. **Acta Med. Port.**, abril, 2007.

PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA AUTOIMUNE: RELATO DE CASO

AUTOIMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA: CASE REPORT

FERNANDA TORRES. Especialista em Hematologia Clínica pela Uningá.

FABIANA CRISTINA DONOFRIO. Professora doutoranda em Biociências e Biotecnologia aplicada à Farmácia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara – UNESP.

Endereço para correspondência: Fernanda Torres. End. Rua Tanari, Setor 01, CEP 78931-170, Ariquemes, Rondônia, Brasil. fernandat_torres@hotmail.com

RESUMO

A púrpura trombocitopênica imune é uma patologia caracterizada pela destruição de plaquetas opsonizadas pelo sistema reticuloendotelial, comum da infância, usualmente desencadeada por quadros infecciosos virais. Este trabalho teve como objetivo descrever um caso de púrpura trombocitopênica em criança após vacinação contra o vírus *Influenza A* subtipo H1N1. Criança do sexo feminino, quatro anos de idade, sem histórico recente de doença viral ou infecciosa, 48 horas após receber a vacina contra o vírus H1N1 começou apresentar hematomas pelo corpo e petéquias generalizadas. Foram realizados exames laboratoriais que confirmaram o diagnóstico de púrpura trombocitopênica imune. Acredita-se que a ocorrência da doença tenha sido apenas uma reação adversa, como ocorreu com outras vacinas, não sendo especialmente causada pela vacina contra o vírus H1N1.

PALAVRAS-CHAVE: Púrpura trombocitopênica autoimune; Influenza A, vacina H1N1.

ABSTRACT

The immune thrombocytopenic purpura is a disease characterized by destruction of opsonized platelets by the reticuloendothelial system, common in childhood, usually triggered by the virus. This study aimed to describe a case of thrombocytopenic purpura in child after vaccination against influenza A virus subtype H1N1. Girl child, four years old with no history of recent viral illness or infectious 48 hours after receiving the vaccine against the H1N1 virus, presented bruising the body, and generalized petechiae. Were conducted laboratory tests that confirmed the diagnosis of immune thrombocytopenic purpura. It is believed that the occurrence of the disease has only been a backlash, as occurred with other vaccines, especially not being caused by the vaccine against the H1N1 virus.

KEYWORDS: Immune thrombocytopenic purpura; Influenza A; vaccine H1N1.

INTRODUÇÃO

A púrpura trombocitopênica imune idiopática ou primária (PTI) é uma das doenças hemorrágicas adquiridas mais comuns da infância, usualmente desencadeada por quadros

infecciosos virais, ocorrendo numa frequência de 4 a 8 casos por 100 mil crianças por ano. (GEORGE *et al.*, 1996). A resposta imune contra os vírus gera uma reação cruzada com os antígenos plaquetários, e as plaquetas são opsonizadas por autoanticorpos e destruídas pelos fagócitos do sistema reticuloendotelial, contribuindo para o quadro de trombocitopenia (CHU *et al.*, 2008). Na maioria das vezes com a diminuição na contagem de plaquetas ocorrem sangramentos com manifestações leves ou moderadas, limitadas à pele e mucosas (COESA, 2001; RONCHI, 1998).

A forma aguda da doença é mais comum em crianças de ambos os sexos com idade entre 2 e 10 anos, destas 10 a 20% evoluem para a forma crônica. A PTI em crianças é uma doença autolimitada, de início súbito, e muitas vezes, sucede a uma infecção viral ou vacinação, com histórico rápido de púrpura e feridas (LILLEYMAN, 1999). A maioria das crianças afetadas não necessita tratamento medicamentoso, sendo que 80% a 85% dos casos tem resolução espontânea da doença dentro dos primeiros seis meses do diagnóstico (CULIC *et al.*, 2008).

De acordo com Lopes (2009), os sintomas iniciais da púrpura são pequenas manchas avermelhadas sobre a pele com o rompimento de capilares, que com o passar do tempo leva a formação de hematomas, além de sangramento por mucosas (boca e nariz) e hematúria.

A forma crônica é relativamente comum, e a incidência mais alta parece ser em mulheres com idade entre 15 e 50 anos, mas alguns relatos recentes sugerem haver aumento da incidência com o passar dos anos. É a causa mais comum de trombocitopenia sem anemia ou neutropenia e também pode ser vista em associação com outras doenças como lúpus eritematoso sistêmico, infecção por vírus (HIV, HCV), leucemia linfocítica crônica, doença de Hodgkin e anemia hemolítica auto-imune. O início é insidioso com petéquias, equimoses fáceis, e em mulheres, menorragia. Sangramento das mucosas, como epistaxe ou sangramento gengival, ocorre em casos graves, sendo rara a hemorragia intracraniana. A PTI crônica tende a recidivar e a regredir de forma espontânea, dificultando a previsão da evolução (LOPES, 2009). A PTI crônica na criança tem uma incidência estimada de 0,46 por 100 mil crianças por ano (REID, 1995). Estudos recentes tentam comprovar que mudanças no sistema imune ocorridas com o avançar da idade contribuem para as anormalidades observadas na PTI crônica (CULIC *et al.*, 2008).

A trombocitopenia encontrada na PTI promove o aumento do *clearance* plaquetário no baço e no fígado, e mais de 80% dos pacientes com PTI tem anticorpos reativos às glicoproteínas da superfície plaquetária, e as plaquetas opsonizadas ativam as células apresentadoras de antígenos amplificando a resposta imune inicial, promovendo a ativação da proliferação de clones de células T CD4-positivas. (BEARDSLEY, 2006)

O diagnóstico da PTI inclui o histórico e o exame clínico do paciente associado ao hemograma completo e uma análise do esfregaço de sangue periférico. com a contagem plaquetária menor que $150 \times 10^9/L$, associada a manifestações clínicas exclusivamente hemorrágicas, sem outras alterações do hemograma e do coagulograma. (THACHIL & HALL, 2008)

Segundo o Comitê Nacional de Hematologia (2010), para o diagnóstico de PTI devem estar presentes os seguintes requisitos: trombocitopenia; ausência de doença infecciosa aguda concomitante (mononucleose infecciosa, hepatite); ausência de patologia sistêmica de base (lúpus eritematoso sistêmico, síndrome da imunodeficiência adquirida, linfoma) e megacariócitos normais ou aumentados na medula óssea.

O tratamento inicial é feito utilizando corticóides sistêmicos, pois são capazes de melhorar a coagulação do sangue, além de doses elevadas de gamaglobulinas por via endovenosa para melhorar temporariamente a coagulação do sangue. Pacientes que não respondem à terapia é indicado esplenectomia, podendo ainda ocorrer recaídas, sendo necessário o uso de corticóides (LOPES, 2009). Segundo os autores Karparkin (1997) e Tsereteli *et al.*, (2001), a esplenectomia é a mais efetiva terapia para PTI, com remissão permanente em mais de 60% dos casos. Entretanto, muitos pacientes portadores da doença

permanecem assintomáticos, mesmo com níveis de plaquetas abaixo de $30.000/\text{mm}^3$ (Ref. 150.00 a 450.00 mm^3). Nestes casos, a esplenectomia não está indicada, assim como em crianças com idade abaixo de cinco anos.

Este trabalho teve como objetivo relatar um caso de púrpura trombocitopênica em criança após vacinação contra o vírus *Influenza A H1N1*.

Relato de caso

Criança do sexo feminino, quatro anos de idade, sem histórico recente de doença viral ou infecciosa, 48 horas após receber a vacina contra o vírus *Influenza A H1N1* apresentou manchas roxas pelo corpo e petéquias generalizadas. Procurou atendimento médico no Hospital Municipal e foram solicitados exames de rotina como hemograma completo, tempo de sangramento (TS) e tempo de coagulação (TC). O hemograma realizado apresentou: plaquetas $9.100/\text{mm}^3$ (Ref. 150,00- 450,000); hemácias $3.900.000/\text{mm}^3$ (Ref. 3,9 a 5,3); hemoglobina 11,5 g/dL (Ref.11,5 a 13,5); hematócrito 35% (Ref. 34% a 40%); leucócitos $16.500/\text{mm}^3$ (Ref. 5,000 a 10,000); contagem diferencial: basófilos: 0%; eosinófilos:11% (Ref.1 a 5%); mielócitos: 0% (Ref. 0 a 0%); metamielócitos: 0 (Ref. 0 a 1%); bastões 08% (Ref.); segmentados: 52% (Ref. 19 a 39%); linfócitos: 28%(Ref. 31 a 61%); monócitos: 1% (Ref. 3 a 7 %). TS: 70 minutos (Ref. 1 a 3 min.) e TC: 9 minutos (Ref. 5 a 11 min.). A partir destes resultados, a criança foi encaminhada para o hematologista e foram realizados outros exames que confirmaram o diagnóstico de púrpura trombocitopênica auto-imune (PTAI). Não foi realizado mielograma. Foi iniciado o tratamento com corticóides e plaquetaférese por uma semana, elevando-se a contagem de plaquetas para $118.000/\text{mm}^3$, com a diminuição dos leucócitos para $13.200/\text{mm}^3$. Após dois meses, as plaquetas diminuíram para $15.000/\text{mm}^3$, a criança foi submetida novamente a plaquetaférese, subindo para $68.000/\text{mm}^3$. No mês seguinte, houve nova diminuição de plaquetas para $17.000/\text{mm}^3$ com exame físico demonstrando petéquias e hematomas, principalmente nos membros inferiores e nas costas. Com um mau prognóstico da doença foi necessário trocar a medicação para obter melhores resultados no tratamento. Até o presente momento, a criança encontra-se em tratamento e tem controlado a doença com a contagem de plaquetas mensalmente.

REFLEXÕES

De acordo com Lopes (2009) em cerca de 75% dos pacientes, o episódio de PTI segue vacinação ou infecção, como varicela ou mononucleose infecciosa. A maioria dos casos deve-se a ligação de imunocomplexos inespecíficos. Culic *et al.* (2008), também afirmam que a PTI aguda, de início súbito, ocorre principalmente na infância e, muitas vezes, sucede a uma infecção viral ou vacinação. Já Coesa (2001) e Muller (1999), demonstraram que a trombocitopenia após vacina de hepatite B recombinante parece originar quadro semelhante ao que ocorre com outras vacinas como a de sarampo, rubéola e caxumba, entretanto, estabelecem que a relação causal entre o uso da vacina de hepatite B e a PTI no paciente em foco é de difícil comprovação.

Outros autores também descrevem apenas casos isolados deste grave e raro efeito adverso. E as melhores evidências são a proximidade temporal entre a inoculação da vacina e a ocorrência da púrpura; e a similaridade no efeito colateral originado por outras vacinas com antígenos virais (COESA, 2001).

Alguns estudos referem relação existente entre PTI e o vírus *Influenza A*, e Rice & Resar (1998), relataram o primeiro caso de trombocitopenia após a infecção pelo vírus *Influenza A*, não sendo diagnosticado definitivamente como PTI e as plaquetas subiram espontaneamente. Por outro lado, Kelton (1981) demonstrou a diminuição de plaquetas para $32.000/\text{mm}^3$ num paciente com PTI duas semanas após receber vacinação contra o vírus

Influenza A, sendo necessário mais de um ano de terapia com esteróide até a normalização do nível das plaquetas.

A partir do estudo realizado verificou-se que a ocorrência de PTI na infância e após vacinação é comum, pois diversos autores afirmam que na maioria dos casos a doença ocorre após uma infecção viral ou vacinação, no entanto, até o momento são poucos os relatos encontrados de PTI após a vacinação contra o vírus H1N1 (ALIOGLU et al., 2010; HERMANN et al., 2010).

Assim, no presente caso, acredita-se que a ocorrência da doença após a vacina contra o vírus H1N1 tenha sido apenas uma reação adversa, como já verificado em outros casos.

BIBLIOGRAFIA

1. ALIOGLU, B, et al. An Experience of Oseltamivir Phosphate (Tamiflu™) in a Pediatric Patient with Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A Case Report. **Pathophysiol Haemost Thromb.**, 2010.
2. BEARDSLEY, D. S. ITP in the 21st century. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**, p. 407-7, 2006.
3. COESA, V., et. al. Thrombocytopenic purpura after recombinant hepatitis B vaccine: a rare association. **Haematologica**, v.86, n. 9, 2001.
4. CULIC, S. et al. Correlations among age, cytokines, lymphocyte subtypes, and platelet counts in autoimmune thrombocytopenic purpura. **Pediatr Blood Cancer**, v. 47, p. 671, 2006.
5. CHU, Y.W., KORB, J., SAKAMOTO, K.M. Idiopathic thrombocytopenic purpura. **Pediatrics in Review**, v.21, p.95-104, 2000.
6. GEORGE, J.N. et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. **Blood**, v.88, n. 1, p. 3-40, 1996.
7. GERNSHEIMER, T. B. The pathophysiology of ITP revisited: Ineffective thrombopoiesis and the emerging role of thrombopoietin receptor agonists in the management of chronic immune thrombocytopenic púrpura. **Hematology**, p.219-26, 2008.
8. HEMATOLOGIA, C. N. Púrpura trombocitopênica imunitaria. Guía de diagnóstico y tratamiento. **Arch Argent Pediatr**, v. 108, n. 2, p. 173-178, 2010.
9. HERMANN, R., et. al. Very severe thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) after H1N1 vaccination. **Med KIIN**. v. 105, p.663-668. 2010.
10. JUNIOR, P. T. M. Púrpura trombocitopênica imune: diagnóstico e tratamento. **Rev. Pediatria**, v. 3, p.222-231, 2007.
11. KARPATKIN, S. Autoimmune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. **Lancet**, v.349 n. 9064, p.1531-1536, 1997.
12. LILLEYMAN, J.S. Management of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. **Br J Haematol**, v.105, p.871-5,1999.
13. LOPES, M. C. S. Púrpura trombocitopênica auto-imune. **Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto**, 2009.
14. MULLER, A., et. al. Thrombocytopenic purpura: adverse reaction to a combined immunization (recombinant hepatitis B and measles-mumps-rubella-vaccine) and after therapy with co-trimoxazole. **Eur J Pediatr**, v.158, n. 3, p.209-10, 1999.
15. REID, M. M. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: incidence, treatment, and outcome. **Arch Dis Child**, v.72, nº 2, p. 125-128, 1995.
16. RONCHI, F., et. al. Thrombocitopenic purpura as adverse reaction to recombinant hepatitis B vaccine. **Arch Dis Child**, v.78, p. 273-4, 1998.
17. **Child**, v.78, p. 273-4, 1998.
18. RICE, J. RESAR, L.M. Hematologic abnormalities associated with inf luenza A infection: a report of 3 cases. **Am J Med Sci**, v. 316, p. 401- 403, 1998.
19. THACHIL, J. HALL, G.W. Is this immune thrombocytopenic purpura? **Arch Dis Child**, v. 93, n 1, p. 76-81, 2008.
20. TSERETELI, Z.; SMITH, C. D.; BRANUM, G. D., et al. Are the favourable outcomes of splenectomy predictable in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)? **Surg Endosc**, v. 15, n. 12, p. 1386-1389, 2001.

USO DE ANFETAMINAS EM CAMINHONEIROS DE LONGO PERCURSO**AMPHETAMINES USE AMONG LONG-DISTANCE TRUCK DRIVERS**

TIAGO AUGUSTO GRIGIO. Graduado em Farmácia pela Faculdade INGÁ.

BRUNO HILSER PAGLIA. Graduado em Farmácia pela Faculdade INGÁ.

RAFAEL LOPES PILOTO. Graduado em Farmácia pela Faculdade INGÁ.

GEYSE FREITAS FERRARI. Farmacêutica, Especialista em Farmacologia, Professora do curso de Farmácia da Uningá.

FERNANDA OTOBONE JACQUES. Farmacêutica, Mestre em Ciências Farmacêuticas - UEM, Professora do curso de Farmácia da Faculdade INGÁ.

Endereço para correspondência: Fernanda Otobone Jacques. Rua Assaí, 565. Bairro: Jardim Novo Horizonte. CEP.87.005-110. Maringá, Paraná, Brasil. fernanda@jacques.com.br

RESUMO

O uso de anfetaminas entre caminhoneiros vem crescendo nos últimos anos e se tornando um sério problema de saúde pública, de forma que essas drogas estão sendo utilizadas como estimulante da vigília por estes profissionais. O objetivo do presente estudo foi avaliar a incidência de anfetaminas entre caminhoneiros. Para isto foram abordados 60 motoristas aleatoriamente em um posto de combustível localizado à beira da rodovia PR-317 em Maringá-Pr, em agosto de 2010. A coleta de dados foi realizada através questões de múltipla escolha após a assinatura de consentimento livre esclarecido. Os resultados mostraram que 65,21% dos entrevistados já fizeram uso de anfetaminas ou a utilizam rotineiramente; desses 63,04% fazem o uso duas a três vezes por semana; 21,73% utilizam quatro a cinco vezes/semana e 6,52% utilizam mais de cinco vezes/semana. É importante observar que em 60,86% dos casos essas drogas são adquiridas ilegalmente à beira de rodovias. Conclui-se que há necessidade de maior fiscalização por órgãos competentes já que grande parte desta droga é vendida de forma ilícita, além disso, há necessidade de campanhas preventivas em postos de combustível e empresas de transportes, na tentativa de alertar estes profissionais o risco de dependência e de acidentes.

PALAVRAS - CHAVE: Anfetaminas; caminhoneiros; dependência; acidentes.

ABSTRACT

The use of amphetamines among truck drivers has increased in recent years and becoming a serious public health problem, so these drugs are being used as a stimulant to the wakefulness

by these professionals. The aim of this study was to evaluate the incidence of amphetamine use among truck drivers. To that end they were interviewed 60 drivers accosted at random in a gas station located on the edge of the highway PR-317 in Maringá-PR, in August 2010. Data collection was done through multiple choice questions after signing a consent form. The results showed that 65.21% of interviewed people have already made use of amphetamines or they routinely use it, from these people 63.04% are using twice to three times per week, 21.73% use four to five times / week and 6.52 % use more than five times a week. It is important to note that in 60.86% of the cases these drugs are purchased illegally on the edge of highways. We conclude that there is need for greater oversight by competent bodies since much of this drug is sold illegally, in addition, there is need for preventive campaigns in gas stations and transportation companies in an attempt to warn these professionals about the risk of dependence and accidents.

KEYWORDS: Amphetamines; truckers; dependence; accidents.

INTRODUÇÃO

As anfetaminas foram sintetizadas em laboratório, a partir de 1928, para combater a obesidade, a depressão e a congestão nasal. A partir das décadas de 60 e 70, seu uso tornou-se muito popular entre jovens para reduzir o sono e aumentar a disposição física e principalmente para manter a vigília, no entanto, a sua principal indicação terapêutica continua sendo no tratamento da obesidade (MURER, 2007; SILVA, *et al.*, 2003).

As anfetaminas estimulam a liberação e inibem a recaptação de neurotransmissores (noradrenalina e dopamina). No Brasil, é grande o uso indevido de anorexígenos anfetamínicos destacando-se o femproporex, o que tem preocupado as autoridades sanitárias em todo o mundo. Apesar de ser uma droga controlada por legislação específica, tem sido amplamente utilizada, não somente como inibidor do apetite, mas como estimulante da vigília por meios ilegais (LEYTON, 2002; LOPES, 1997; HALPERN & MANCINI, 2003).

Os principais efeitos ocasionados pela anfetamina são: redução do sono e do apetite, aceleração do curso do pensamento, diminuição da fadiga, euforia, irritabilidade, midríase, taquicardia e elevação da pressão arterial (RANG *et al.*, 2007). As anfetaminas levam ao vício, dependência, tolerância e a um comportamento forçado em ingerir o fármaco. Além disso, possuem contra-indicações a pacientes com hipertensão, problemas cardiovascular, hipertireoidismo ou glaucoma e ainda por indivíduos com história de abuso de medicamentos e mulheres em gestação (HOWLAND & MYCEK, 2007).

A utilização de anfetamina é conhecida como “rebite” entre os caminhoneiros e vem crescendo nos últimos anos na tentativa de reduzir o sono e diminuir o cansaço aumentando artificialmente o período de trabalho em percursos de longa distância. No entanto, apesar de aumentar o estado de vigília as anfetaminas diminuem a atenção, reflexo e concentração o que coloca em risco a vida de muitas pessoas. De acordo com dados do DNER (Departamento Nacional de Estrada de Rodagem) no ano de 2000, os veículos de passeio envolveram-se em 108.011 acidentes e os caminhões em 50.342. Considerando que os veículos pesados representam apenas 7% da frota nacional, e que esses dados referem-se tão somente às ocorrências em estradas policiadas, estes dados tornam-se preocupantes. Segundo a Polícia Rodoviária Estadual de São Paulo dois em cada dez acidentes de trânsito envolvem caminhões. Frente a esses números elevados, é preocupante que os motoristas se vejam estimulados ao uso indiscriminado de substâncias que possam aumentar artificialmente o período de trabalho (NASCIMENTO, 2007).

Uma pesquisa realizada pela Faculdade de Saúde Pública de São Paulo, com 43 motoristas de caminhão que rodam pelas estradas brasileiras, revelou que 83,3% dos consultados admitiram que costumam apelar aos anfetamínicos para conseguir se manter acordado ao volante. Com elas os motoristas conseguem trabalhar até 60 horas semanais contra 44 horas dos que dirigem

nas áreas urbanas e não usam estimulantes. A média de comprimidos consumidos chega a 50/mês para cada motorista. Muitos caminhoneiros justificam o uso de “rebites” como uma necessidade. Segundo eles, a prática ocorre para que possam cumprir os horários de entrega das cargas, uma vez que as empresas impõem prazos muito curtos para tal. Os caminhoneiros de estrada representam uma categoria profissional de grande relevância na economia do Brasil. Assim, encontrar alternativas para minimizar o consumo abusivo dessas substâncias e conscientizar sobre seus riscos constitui importante desafio, além de melhorar suas condições de trabalho e qualidade de vida (NAPPO, 1992; LARANJEIRA, 1998).

Sabendo que o uso de anfetaminas vem aumentando a cada dia colocando em risco a vida de muitos motoristas e de outras vítimas que trafegam nas estradas, o objetivo deste trabalho foi verificar através de dados obtidos por entrevista, com o auxílio de questionário, a quantidade de motoristas que utilizam anfetaminas na tentativa de aumentar artificialmente o período de vigília.

O trabalho foi realizado através de uma pesquisa de campo da qual participaram 60 caminhoneiros de estrada que fazem percursos de longa distância e que frequentam um posto de combustíveis situado à beira da rodovia PR-317 na cidade de Maringá em agosto de 2010. Essa rodovia liga o Paraná ao Estado de São Paulo, e apresenta um fluxo acentuado de caminhões durante o ano.

A seleção dos caminhoneiros foi realizada de forma aleatória sendo que os motoristas de caminhões foram abordados gentilmente em locais de parada de caminhões (p. ex. posto de venda de combustível, fila em frente a empresas em que há o aguardo para carregamento da carga, e restaurantes). A coleta de dados dos participantes da pesquisa foi feita por meio de um questionário anônimo contendo 20 questões de múltipla escolha e foi realizada individualmente aos caminhoneiros. Para dar suporte ético ao estudo, o questionário foi realizado apenas com caminhoneiros que aceitaram participar voluntariamente, mediante assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido e após ter sido aprovado pelo comitê de ética da Faculdade Ingá- Pr.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Tabela 1 mostra dados sobre as condições de trabalho (tempo de profissão; período de trabalho; horas trabalhadas e horas de descanso) de 60 caminhoneiros de longo percurso. De acordo com os dados, a maioria desses profissionais possuía tempo de profissão acima de dez anos (51,66%), 60% trafegavam durante os três turnos (manhã, tarde e noite) na tentativa de fazer mais fretes, 53,34% trabalhavam mais que doze horas diárias e 56,66% apresentavam um período de descanso menor que 8 horas. Esses dados mostram que a quantidade de horas dormidas não é suficiente influenciando no aumento dos riscos de acidentes. Segundo estudos realizados por Pinho (2005), pessoas que não dormem bem, tanto na quantidade necessária como na qualidade do sono, normalmente apresentam respostas mais lentas aos estímulos externos e dificuldades de concentração em graus variados. Assim sendo, a probabilidade dos motoristas que dormem menos de 5 horas em 24 horas se envolverem em acidentes relacionados com sono no volante é maior (PHILIP et al., 2002).

A figura 1 mostra a utilização de álcool ou tabaco ou ambos entre os caminhoneiros da pesquisa. De acordo com os dados dos 60 (100%) caminhoneiros entrevistados 26,66 % faziam o uso de álcool; 21,66 % de tabaco e 31,66% associavam as duas drogas durante suas jornadas de trabalho. Esses dados vão de encontro com a literatura, de acordo com Souza; Paiva; Reimão (2005), 50,9% dos caminhoneiros utilizavam bebida alcoólica durante sua jornada de trabalho, índices muito parecidos com os encontrados nesta pesquisa (58,22%). Dessa maneira, uma fiscalização nos postos de combustíveis nas estradas quanto à venda de álcool deve ser intensificada, uma vez que grande parte dos acidentes de trânsito está relacionada ao uso dessas substâncias (NASCIMENTO, 2007).

Para que um motorista dirija de forma segura são necessários: atenção, concentração, coordenação viso-manual, reflexos rápidos e precisão no processamento de informações. Essas características cognitivas são altamente comprometidas diante do consumo abusivo de álcool, podendo levar, dessa forma, a acidentes de trânsito mesmo em níveis alcoólicos muito baixos (MORENO, 1998; KOELEGA 1995). É importante observar que dentre as drogas comercializadas no Brasil o álcool é a substância de mais fácil acesso e de baixo custo. De acordo com a Lei 11.705 de 19 de junho de 2008, dirigir sob a influência de álcool ou de qualquer outra substância psicoativa que determine dependência resulta em infração gravíssima; cuja penalidade consiste em multa e suspensão do direito de dirigir por doze meses, além de retenção do veículo.

Tabela 1: Mostra o tempo de profissão dos caminhoneiros além do período trabalhado e horas trabalhadas.

TEMPO DE PROFISSÃO	1 ano	0	0%
	2-5 anos	5	10,04%
	6-10 anos	23	38,3%
	Acima de 10 anos	31	51,66%
PERÍODO DE TRABALHO	Manhã e Tarde	14	23,33%
	Tarde e Noite	6	10%
	Manhã, Tarde e Noite	36	60%
	Madrugada	4	6,67%
HORAS TRABALHADAS /DIA	Menos 8 horas	0	0%
	8 horas	6	10%
	9-12 horas	22	36,66%
	Acima de 12 horas	32	53,34%
HORAS DE DESCANSO/ DIA	< 8 horas	34	56,66%
	8 horas	18	30%
	Acima de 8 horas	8	13,33%

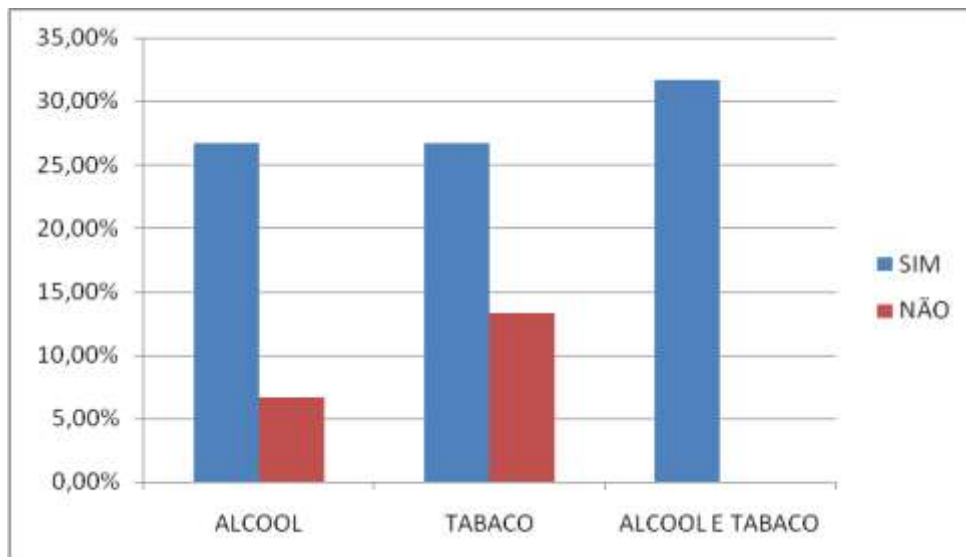


Figura 1 - Mostra a utilização de álcool ou tabaco ou ambos entre os caminhoneiros entrevistados.

No entanto, mesmo com o novo código de trânsito vigorando, a falta de fiscalização permite que os motoristas de longo percurso trafeguem em rodovias movimentadas, muitas vezes sob a ação de drogas, arriscando suas próprias vidas e a vida de outros motoristas.

A figura 2 mostra o uso de anfetamina em caminhoneiros de longo percurso. Segundo a pesquisa, 8,69% dos motoristas fazem o uso de anfetaminas pelo menos uma vez por semana, 63,04% fazem o uso de anfetamina de duas a três vezes por semana, 21,73% utilizavam quatro a cinco vezes/ semana e 6,52% utilizavam mais de cinco vezes/semana.

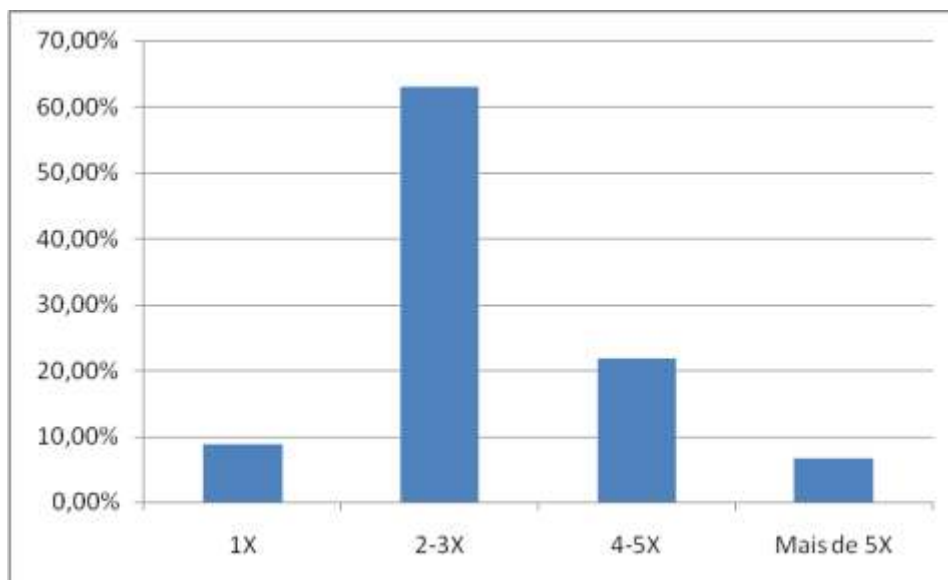


Figura 2 – Mostra a frequência do uso de anfetaminas semanalmente entre os caminhoneiros entrevistados.

A figura 3 mostra o local de aquisição das anfetaminas pelos caminhoneiros, de acordo com a pesquisa a maioria dos entrevistados (60,86%) afirmaram adquirir as anfetaminas em postos de gasolina; 15,21% em drogarias e 23,91% em transportadoras.

Os resultados do presente estudo permitem considerar que o uso de anfetaminas é uma realidade na vida de muitos caminhoneiros, sendo que muitos deles também a utilizam em associação com o álcool. De acordo com Wendler et al. (2003) os efeitos colaterais provocados por estes medicamentos podem levar os condutores a provocarem acidentes. As anfetaminas podem causar visão turva, aumento da irritabilidade, alucinações entre outros sintomas. Esse mesmo autor afirma haver relatos de vários motoristas sobre os efeitos desses psicoestimulantes, que sob a ação destas drogas invadem a pista contrária ou param seus caminhões no meio da pista devido a alucinações causadas pelo medicamento. De acordo com os nossos dados a maioria dos motoristas que fazem o uso de anfetaminas, o fazem sem prescrição médica, sendo estas drogas adquiridas na maioria das vezes em estabelecimentos que não possuem o farmacêutico, assim como mostram os estudos de Moreira; Gadani (2009) e Nascimento et al. (2007). Essa realidade não é permitida por lei e pode trazer para esses estabelecimentos ilegais penas graves previstas por legislação, sendo que os comerciantes podem ser enquadrados por tráfico de entorpecentes. De acordo com a Resolução nº 58 de 2007 da ANVISA (BRASIL, 2007) que torna mais criteriosa a prescrição de anorexígenos, estes medicamentos só podem ser vendidos em estabelecimentos licenciados pela vigilância sanitária, sendo dispensados somente com a notificação de receita tipo B₂ azul para no máximo 30 dias de tratamento através de acompanhamento médico. Esses resultados mostram que há necessidade de maior fiscalização por parte de órgãos sanitários competentes, já que essas drogas estão sendo vendido de forma ilícita o que traz sérios danos à saúde do consumidor além de aumentar o risco de acidente.

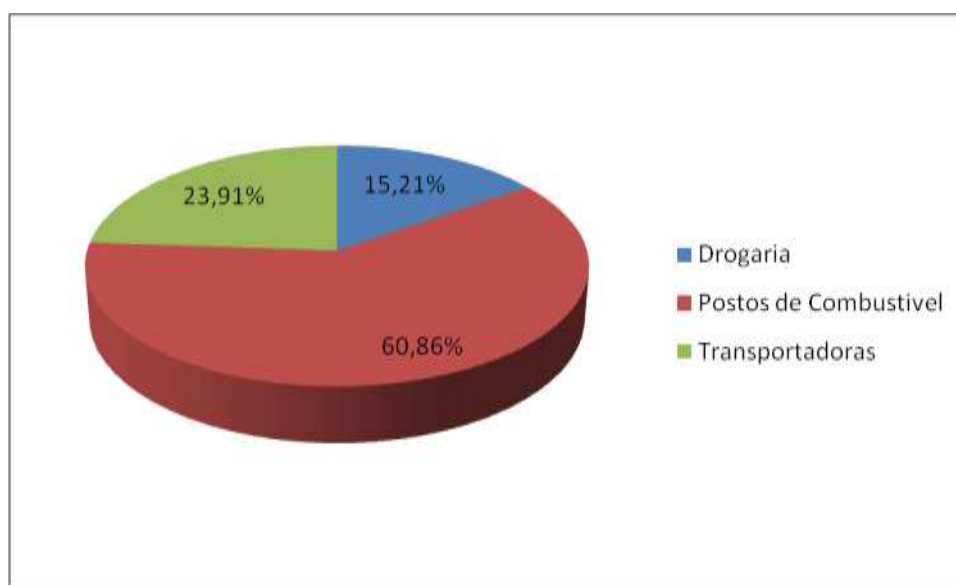


Figura 3 - Mostra o local de aquisição de anfetaminas entre caminhoneiros.

REFLEXÕES

O uso de álcool e anfetaminas por motoristas de caminhões que trafegam pela Rodovia PR 317, que liga o Paraná ao Estado de São Paulo ocorre com frequência, sendo um grave problema para os órgãos sanitários competentes, já que estas drogas têm a sua venda controlada e sua comercialização é proibida sem a notificação de receita B2 e sem a presença do profissional farmacêutico em estabelecimentos licenciados. Assim, é necessário uma fiscalização mais intensa por parte da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), vigilância sanitária local e por parte da polícia federal, além de campanhas preventivas e

educativas para os motoristas enfocando os riscos do uso de anfetaminas e álcool durante o período de trabalho.

BIBLIOGRAFIA

- 1- BELL, R. R.; CROOKHAM, S. B.; DUNN, W. A.; GRATES, K. M.; REIBER, T. M. A contemporaneous finding of fenproporex in a polydrug suicide. **J. Anal. Toxicol. Niles**, v.25, n.7, p.652-656, 2001.
- 2- BRASIL. Leis, Decretos, etc. Portaria nº 103, de 10 mar. 1997. **Diário Oficial da União**, Brasília, n.47, 11 mar. 1997. Seção 1.
- 3- BRASIL. RDC n. 58 de 5 de setembro de 2007. Aprova sobre aperfeiçoamento do controle e fiscalização de substâncias psicotrópicas e a anorexígenas. Diário oficial da união, Brasília –DF, 06 de dezembro de 2007. Disponível em: <http://anvisa.gov.br/e-legis/>. Acesso em: 27 agosto de 2010.
- 4- Departamento Nacional de Estradas de Rodagem. Disponível em: URL: <http://revistaautoesporte.globo.com/Autoesporte/0,6993,EAD302867-1686,00.html>. Acesso em: 15 ago. 2010.
- 5- HALPERN, A.; MANCINI, M. C. Treatment of obesity: na update on anti-obesity medications. **Obes. Rev., Oxford**, v. 4, n.1, p.25-42, 2003.
- 6- HOWLAND, R. D.; MYCEK, M.J. **Farmacologia Ilustrada**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007,
- 7- KOELEGA, H. S. Alcohol and vigilance performance: a review. **Psychopharmacology**, v. 118, p. 233-249, 1995.
- 8- LARANJEIRA, R. et al. “Êxtase” (3,4-metilenodioximetanfetamina-MDMA): uma droga velha e um problema novo. **Rev APB-APAL**; v.18, p.77-81, 1996.
- 9- LEYTON, V.; CARVALHO, D. G. DE; JESUS, M. G. S. DE; MUÑOZ, D.R. Uso de anfetamínicos por motoristas profissionais brasileiros: aspectos gerais. **Saúde, Ética e Justiça**, v. 5/7(1-2): p. 32-6, 2000-2002.
- 10- LOPES, H. O.; PAIXÃO, H. H.; MONTEIRO, S. L.; PEDROSA, R. C. Formulações para emagrecimento: usos e abusos. **Rev. Cienc. Farm.**, São Paulo, v.18, n.1, p.125-137, 1997.
- 11- MOREIRA, R. S.; GADANI, J. A. A. B. A prevalência do uso de anfetaminas por caminhoneiros que passam pela cidade de Dourados – MS. **Interbio**, Dourados, v.3, n.2, p. 27-33, 2009.
- 12- MORENO, D. H. Psicofármacos e direção. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 25(1), p. 13- 15, 1998.
- 13- NAPPO, S. A. Consumo de anorexígenos tipo anfetamina (diethylpropiona, mazindol e fenproporex) e de fenfluramina no Brasil. Prejuízo ou benefício para a saúde? **J. Bras. Psiquiatr.**, Rio de Janeiro, v.41, n.8, p.417-421, 1992.
- 14- [NASCIMENTO, E. C. do](#); NASCIMENTO, E.; SILVA, J. P. de. Uso de álcool e anfetaminas entre caminhoneiros de estrada. **Rev. Saúde Pública**, v.41, n.2, p. 290-293, 2007.
- 15- PINHO, R. S. N. **Uso de estimulantes, queixas de sono e estado de humor em motoristas profissionais de caminhão. 2005**. 84f. Dissertação (mestrado em ciências Farmacêuticas área de Concentração em Farmácia Clínica) – Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, UFC, Fortaleza, 2005.
- 16- PHILIP, P.; TAILLARD, J.; LÉGER, D.; DIEFENBACH, K; AKIRSTEDT, T; BIOULAC, B.; GUILLERMINAUT, C. work and rest sleep achedules of 227 European truck drivers. **Sleep Medicine**, v.3, p.507-511, 2002.
- 17- RANG, H. P., DALE, J. M., RITTER, J. M., et al. **Rang and Dale’s Pharmacology**. 6 ed. Nova Iorque: Churchill/Livingstone, 2006.
- 18- SILVA, O. A.; YONAMINE, M.; ANTUNES, C. L. G.; GREVE, J. M. D.; MÍDIO, A. F. Fenproporex Abuse by Truck Drives in Brazil. In: SOFT-TIAFT 1998. *Program and Abstracts*. Albuquerque: Society of Forensic Toxicologists, **International Association of Forensic Toxicologists**. Abstr. n.119, p.137, 1998.
- 19- SOUZA, J. C.; PAIVA, T.; REIMÃO, R. Sleep habits, sleepiness and accidents among truck drivers. **Arq neuropsiquiatr**, v. 63(4), p.925-30, 2005
- 20- WENDLER, E. A.; BUSATO, C.R.; MIYOSHI, E. Uso de Anfetaminas por motoristas de caminhão para reduzir o sono. **Ciências Biológicas Saúde**, Ponta Grossa, v.9, n.314, p.7-14, 2003.

O PAPEL DO GLUCAGON NA REVERSÃO DA CRISE HIPOGLICÊMICA

THE ROLE OF GLUCAGON IN THE REVERSAL OF HYPOGLYCEMIC

PATRICIA LOPES BAVELLONI. Farmacêutica Generalista pela Faculdade Ingá - UNINGÁ.

ANTONIO MACHADO FELISBERTO JUNIOR. Mestre em Ciências Biológicas pela UEM – Universidade Estadual de Maringá e Coordenador do Curso de Ciências Biológicas da Faculdade Ingá – UNINGÁ.

Endereço para correspondência: Antonio Machado Felisberto Junior. Avenida Colombo, 9727, CEP: 87070-810, Maringá, Paraná. Telefone: (44) 30335009. jrfelisberto@hotmail.com

RESUMO

Quando os níveis glicêmicos caem abaixo dos níveis fisiológicos normais, fatores glicorregulatórios são ativados para combater uma hipoglicemia, principalmente através do aumento da produção hepática de glicose via glicogenólise e neoglicogênese. Quando há redução da glicemia, ocorre diminuição da secreção de insulina e uma seqüência característica de respostas dos hormônios contrarreguladores entram em ação. Conforme as reservas de glicogênio são esgotadas, a produção de glicose pela neoglicogênese aumenta, devido ao aumento do fornecimento de precursores pelo fígado, músculos e tecido adiposo; simultaneamente os tecidos periféricos passam a utilizar fontes alternativas de energia. Os hormônios contrarreguladores são o glucagon, a adrenalina, o cortisol e o hormônio do crescimento. Estes hormônios apresentam ação catabólica, antagonizando assim a ação insulínica. Durante um quadro de hipoglicemia severa, em menor grau de importância, fatores neurais regulam o controle glicêmico através da liberação de noradrenalina e acetilcolina; e mecanismos autorregulatórios (mecanismos hepáticos intrínsecos) atuam no aumento da glicemia. Neste sentido, o presente trabalho ressalta a importância do conhecimento dos mecanismos glicorregulatórios para a reversão da crise hipoglicemia, visto que este evento ocorre principalmente no tratamento de pacientes com diabetes mellitus.

PALAVRAS-CHAVE: Hipoglicemia. Contrarregulador. Glucagon. Diabetes

ABSTRACT

When the glycemic levels fall below normal physiological levels, glycorregulatory factors are activated to fight hypoglycemia, mainly through an intensification of liver gluconeogenesis and glycogenolysis and use of alternative forms of energy by the peripheral tissues. If there is reduced glycemia, a decline in insulinemia occurs and the counterregulatory hormones responses enter into action. As the glycogen reserves are depleted, the glucose production by neoglycogenesis increases (mostly in the liver, but also in kidneys), due to increased supply of precursors by the liver, muscle and fat, and peripheral tissues start to use alternative sources of energy. These hormones have catabolic action, so antagonizing the insulin action. The

counterregulatory hormones are glucagon (mainly), adrenaline, cortisol and growth hormone. During severe hypoglycemia, neural factors, that regulate the glycemic control through the release of noradrenaline and acetylcholine. Autorregulatory mechanisms (intrinsic hepatic mechanisms) act in the glycemia increase. Therefore, this work aims to highlight the importance of knowledge of the mechanisms of glucose counterregulation, to recover from hypoglycemia, especially in patients with diabetes mellitus undergoing treatment.

KEYWORDS: Hypoglycemia. Counterregulation. Glucagon. Diabetes

INTRODUÇÃO

Em condições normais, os níveis glicêmicos de um indivíduo em jejum, pela manhã, variam entre 80 e 90 mg/dL. Após a refeição, esta concentração pode aumentar para cerca de 120 a 140 mg/dL. Entre as refeições, quando os níveis glicêmicos começam a cair, o pâncreas começa a diminuir a secreção de insulina e o glicogênio hepático é convertido em glicose, sendo esta liberada para o sangue, mantendo assim, os níveis glicêmicos em concentrações basais. Concomitantemente, as células α -pancreáticas secretam o glucagon devido a baixa concentração glicêmica. Suas ações são completamente opostas às ações da insulina, sendo esta a principal forma de aumentar a concentração de glicose sanguínea através da ativação da glicogenólise e neoglicogênese hepáticas (CRYER, 2002; GUYTON & HALL, 2002).

Em casos de diminuição da glicemia, também ocorre a liberação de adrenalina pelas glândulas adrenais e esta promove o aumento da glicemia por estimulação da glicogenólise hepática e da lipólise.

Além disso, na hipoglicemia prolongada, ainda são liberados o hormônio do crescimento (pela hipófise anterior) e cortisol (pelo córtex das glândulas adrenais) que irão diminuir a utilização de glicose pela maioria das células do corpo (exceto sistema nervoso central), passando a utilizar maiores quantidades de ácidos graxos livres (AGLs) como fonte de energia em decorrência da ação lipolítica destes hormônios. Além dos fatores glicorregulatórios hormonais, vias neuronais e sinais metabólicos também participam da regulação da glicemia. Todos estes mecanismos fisiológicos e químicos envolvidos na recuperação da glicemia são denominados de contrarregulação glicêmica (CRYER, 2002).

1. HIPOGLICEMIA

A hipoglicemia pode ser definida como um nível plasmático de glicose em torno de 45 a 50 mg/dL. No entanto, os limiares de glicose para o início dos sintomas induzidos pela hipoglicemia e para as respostas fisiológicas variam amplamente, de acordo com a situação clínica. Portanto, a tríade de Whipple fornece uma base importante para definir o diagnóstico de hipoglicemia:

- (1) sintomas compatíveis com hipoglicemia,
- (2) concentração plasmática de glicose baixa e
- (3) alívio dos sintomas após elevação do nível plasmático de glicose (CRYER, 2002; CRYER *et al.*, 2009).

A Associação Americana de Diabetes (ADA) propõe classificar a hipoglicemia nas seguintes categorias:

- **HIPOGLICEMIA GRAVE OU SEVERA:** evento que requer assistência de outra pessoa para administração de carboidrato, glucagon, glicose oral ou endovenosa. Implica neuroglicopenia suficiente para induzir convulsão, alteração de comportamento ou coma. A medida da glicemia não é obrigatória no momento da hipoglicemia para classificá-la retrospectivamente como tal. A recuperação neurológica é considerada evidência suficiente;

- **HIPOGLICEMIA SINTOMÁTICA DOCUMENTADA:** caracterizada pela presença de sintomas e glicemia inferior a 70 mg/dL;
- **HIPOGLICEMIA ASSINTOMÁTICA:** ausência de sintomas típicos de hipoglicemia, mas com a medida inferior a 70 mg/dL;
- **HIPOGLICEMIA SINTOMÁTICA PROVÁVEL:** os sintomas não são confirmados por medida de glicemia e dificilmente quantificáveis em estudos clínicos;
- **HIPOGLICEMIA RELATIVA:** evento no qual a pessoa portadora de diabetes apresenta sintomas atribuídos à hipoglicemia, mas com glicemia superior a 70 mg/dL. Isto ocorre quando o controle glicêmico é inadequado (ADA, 2005)

A hipoglicemia pode ser a causa de potenciais danos neurológicos, e assim, caracteriza uma situação clínica que exige um diagnóstico preciso e rápido. Contudo, não há consenso sobre a melhor forma de abordagem, sendo propostos vários protocolos de investigação.

A hipoglicemia pode estar relacionada à extensa variabilidade do quadro clínico. A tabela 1 descreve os sintomas mais frequentes em neonatos e crianças (RODRIGUES *et al.*, 2007).

1.1. SINTOMAS:

Os sintomas hipoglicêmicos podem ser classificados como:

- **Neurogênicos ou autonômicos:** mediados pelo sistema nervoso central (SNC) e pelo sistema simpático/adrenal, que incluem os sintomas adrenérgicos (palpitação, tremor, ansiedade) que são mediados pela liberação de adrenalina ou noradrenalina, e sintomas colinérgicos (sudorese, fome, parestesias) mediados pela liberação de acetilcolina.
- **Neuroglipênicos:** caracterizados pela disfunção provocada no SNC devido a baixa na glicemia (DEROSA & CRYER, 2004).

Tabela 1 - Sinais e sintomas de hipoglicemia em diferentes estágios da criança

Neonatos	Crianças
Sintomas autonômicos: Palidez, sudorese e taquipnéia	Sintomas autonômicos: Palidez, fraqueza, sudorese, náuseas, vômitos, dor abdominal e fome.
Sintomas neuroglicopênicos: Apnéia, hipotonia, irritabilidade, choro anormal, dificuldade de sucção, convulsão e coma.	Sintomas neuroglicopênicos: Confusão, irritabilidade, cefaléia, distúrbio visual, mudança de comportamento, convulsão e coma.

Fonte: RODRIGUES; COLLI; CZEPIELEWSKI (2007, p. 2).

2. CAUSAS

Geralmente a hipoglicemia ocorre como consequência do tratamento de pacientes com diabetes mellitus (DM) (CASTRO *et al.*, 2008). Porém, outros distúrbios, incluindo insulinoma, tumores mesenquimais, insuficiência orgânica terminal, alcoolismo, deficiências endócrinas, distúrbios hipoglicêmicos reativos (pós-prandiais) e doenças metabólicas hereditárias, também estão associados à hipoglicemia. Alguns fármacos também podem causar hipoglicemia, especialmente insulina, sulfoniluréias e etanol; às vezes pentamidina e quinina; e raramente salicilatos, sulfonamidas e outros (CRYER, 2002).

A ocorrência de hipoglicemia associada ao hipopituitarismo (que se desenvolve geralmente durante a gestação ou no período pós-parto) é evento raro em pacientes adultos e um pouco mais frequente em crianças portadoras de disfunção pituitária semelhante. Nos pacientes portadores de insuficiência adrenal, a hipoglicemia é mais prevalente naqueles cuja deficiência de cortisol é secundária à deficiência do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)

do que naqueles com doença adrenal primária. Isto se deve, provavelmente, ao fato de que, na primeira condição, existem deficiências simultâneas do hormônio do crescimento (GH) e cortisol. Entretanto, hipoglicemia pode ocorrer nos casos com deficiência isolada de ACTH (ROCHA & PEREIRA, 2002).

A hipoglicemia pode estar presente em doenças de depósito de glicogênio, que compreendem um grupo de doenças geneticamente determinadas e classificadas em 11 tipos, de acordo com as deficiências enzimáticas identificadas. Há pouca informação sobre a evolução dessas doenças, cujas manifestações clínicas mais frequentes foram abdômen protuberante e hepatomegalia. As alterações laboratoriais mais significativas foram a elevação dos triglicerídeos, colesterol e diminuição da glicemia (BANIN, 2007).

O hiperinsulinismo é a patologia mais comum nos quadros persistentes, cujo diagnóstico é clínico e laboratorial. Os casos severos e presentes no período neonatal são devido a mutações no gene do receptor tipo 1 da sulfoniluréia (SUR1) ou do retificador interno dos canais de potássio da célula β . Já os casos leves são mais tardios e são, em alguns pacientes, devido a mutações nos genes da glicoquinase ou glutamato desidrogenase (RODRIGUES *et al.*, 2007).

3. FATORES GLICORREGULATÓRIOS

O equilíbrio entre a produção, captação e utilização da glicose nos tecidos periféricos é finamente regulado por uma rede de hormônios, vias neuronais e sinais metabólicos (CRYER, 2002; REIFE, 2002), os quais são denominados de fatores glicorregulatórios (SOUZA, 1995; LOPES, 1997).

Os fatores glicorregulatórios são divididos conforme a sua natureza:

- **HORMONAIAS:** A insulina e o glucagon que são hormônios pancreáticos, a epinefrina, o cortisol e o GH.
- **NEURAIAS:** A noradrenalina (NA) que é um neurotransmissor simpático, e a acetilcolina (Ach) que é um neurotransmissor parassimpático.
- **AUTORREGULADORES (ou autorregulatórios):** a autorregulação hepática se dá pela capacidade do fígado em alterar a liberação de glicose em resposta às alterações da glicemia, independente de influências hormonais e neurais. Os fatores autorregulatórios da produção hepática de glicose é uma função inversa da concentração plasmática de glicose, ou seja, aumento da glicemia pode suprimir diretamente a liberação de glicose hepática em favor do armazenamento de glicogênio, e a diminuição da glicemia pode aumentar a sua liberação. (SOUZA, 1995; LOPES, 1997).

3.1. Reversão da hipoglicemia

À medida que a glicemia cai para níveis hipoglicêmicos, ocorre uma sequência característica de respostas dos hormônios contrarreguladores. O glucagon é a primeira e a mais importante destas respostas. Ele ativa a glicogenólise e a neoglicogênese hepáticas. A adrenalina desempenha um papel secundário na resposta aguda à hipoglicemia. Sua participação neste processo torna-se importante quando a secreção de glucagon é insuficiente. A adrenalina também ativa a glicogenólise e a neoglicogênese hepáticas, assim como diminui a utilização de glicose pelos tecidos periféricos. Em casos de hipoglicemia prolongada, o cortisol e o GH também reduzem a utilização de glicose pelos tecidos periféricos e mantêm a sua produção hepática (CRYER, 2002).

4. O PAPAEL DO GLUCAGON

4.1. Mecanismo de ação

O mecanismo de ação do glucagon baseia-se na ligação com receptores metabotrópicos específicos localizados na membrana celular, cujas propriedades são semelhantes às dos receptores de insulina (GAGLIARDINO, 2004).

O receptor humano do glucagon é posicionado no cromossomo 17. Supõe-se que o número de receptores para o glucagon nos hepatócitos seja na ordem de 200×10^3 (WATANABE *et al.*, 1998), e que existam dois tipos de receptores hepáticos para o glucagon que podem apresentar caminhos de sinalização diferentes (WATANABE *et al.*, 1998; DAVIS; GRANNER, 2005).

De modo geral, a ligação do glucagon ao seu receptor produz modificações na organização espacial das moléculas do receptor e uma maior exposição de seus grupos sulfidríla, promovendo ativação da proteína G, no qual a adenilato ciclase (AC) promove um aumento da concentração intracelular do segundo mensageiro, a adenosina monofosfato cíclico (AMPc), desencadeando uma reação em cascata, cuja conseqüência é a ativação e inativação de diversas enzimas quinases ou fosfatases através de modificação covalente em suas estruturas (BERNE *et al.*, 2004; GAGLIARDINO, 2004).

Nas células hepáticas, o glucagon ativa a glicogênio-fosforilase, estimulando a degradação de glicogênio e a liberação hepática de glicose. Já na célula adiposa, ativa lipases e estimula a degradação de triglicerídeos, promovendo a liberação de glicerol e AGLs para o meio extracelular (GAGLIARDINO, 2004).

A ação estimuladora do glucagon na produção da glicose hepática dura somente de 30 a 60 minutos (WATANABE *et al.*, 1998; DAVIS; GRANNER, 2005). Sua ação no metabolismo de carboidratos envolve a regulação da lipólise, mas dentro da escala fisiológica.

Outras ações relatadas do glucagon incluem a inibição de secreção do ácido gástrico e diminuição da motilidade gastrointestinal, um efeito inotrópico positivo no coração, uma função espasmolítica na parede intestinal, participa na regulação hormonal das ilhotas pancreáticas e na regulação da função renal (WATANABE *et al.*, 1998).

Enquanto a hipoglicemia estimula a secreção do glucagon pancreático, a liberação do glucagon-like peptide-1 (GLP-1) ocorre em resposta ao aumento pós-prandial da glicemia. Esse aumento de GLP-1 cumpre um importante papel modulador positivo na secreção de insulina (efeito insulínico). Além disso, também é um potente inibidor do esvaziamento gástrico e do apetite, retardando a absorção de glicose (GAGLIARDINO, 2004).

4.2.Regulação da liberação de glucagon

4.2.1.Estímulo da secreção de glucagon

A concentração de glicose no sangue é o fator determinante de maior importância na secreção de glucagon em pessoas fisiologicamente normais (GAGLIARDINO, 2004). Além disso, a concentração sanguínea de insulina, níveis elevados de AGLs e corpos cetônicos também inibem a liberação de glucagon (Fig. 1) (BERNE *et al.*, 2004; GAGLIARDINO, 2004).

A hipoglicemia não só estimula diretamente a secreção de glucagon, mas também, atua em nível de SNC, estimulando a liberação de neurotransmissores (acetilcolina e a noradrenalina) pelas terminações nervosas simpáticas e parassimpáticas intra-insulares. Quando liberados, estes neurotransmissores ativam receptores presentes na membrana das células α , estimulando a secreção de glucagon (GAGLIARDINO, 2004), e promovendo um aumento de 2 a 4 vezes acima dos níveis plasmáticos normais; porém, na hiperglicemia, sua liberação cai em torno de 50% (BERNE *et al.*, 2004).

A resposta simpática à hipoglicemia envolve também a secreção de adrenalina da medula adrenal, o que complementa o estímulo para a secreção de glucagon e reforça suas ações sobre as células hepáticas.

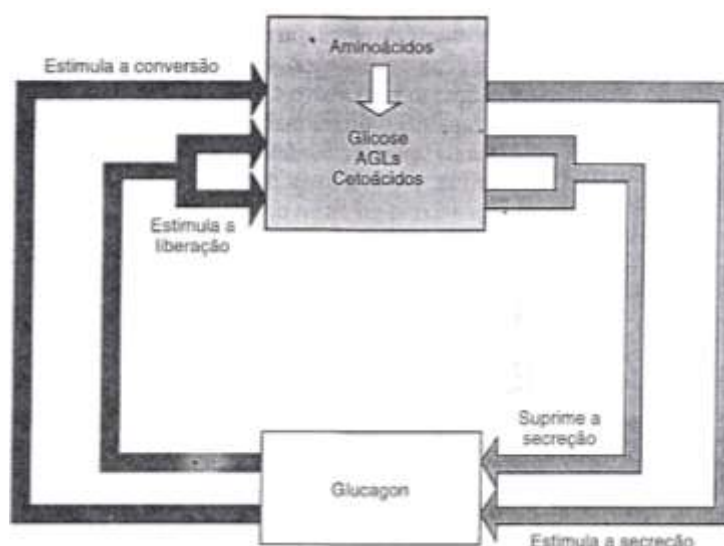


Figura 1 - Relação de *feedback* entre glucagon e nutrientes. O glucagon estimula a produção e liberação de glicose, AGLs e cetoácidos que, por sua vez, suprimem a secreção de glucagon. Os aminoácidos estimulam a secreção de glucagon e este, por sua vez, estimula a conversão de aminoácidos em glicose. Fonte: BERNE et al.(2004. p. 837).

Os aminoácidos (especialmente arginina, alanina e glicina) são potentes estimuladores da secreção de glucagon, preparando o fígado para eliminar o excesso de aminoácidos, mediante a gliconeogênese, e promover a liberação hepática de glicose. Além da colecistocinina (CCK), a secreção de glucagon é estimulada pela gastrina e pelo cortisol.

A relação habitual de insulina para glucagon no plasma é de 2,0 M, caindo para 0,5 M em circunstâncias que exigem a mobilização e maior utilização de substratos endógenos (jejum e exercício prolongado), sendo causada tanto pela diminuição da secreção de insulina, quanto pelo aumento da secreção de glucagon, facilitando a glicogenólise, a mobilização de aminoácidos e a gliconeogênese. Além disso, acelera a lipólise, aumentando o fluxo de AGLs para serem oxidados no músculo e fígado (BERNE, 2004). Logo, a ação antagônica do glucagon em relação à insulina é um fator importante para manter a homeostase metabólica do indivíduo normal (Tabela 2) (GAGLIARDINO, 2004).

4.2.2. Inibição da secreção de glucagon

A secreção de glucagon atinge a sua inibição máxima quando a glicemia ultrapassa os 200 mg/dL; essa inibição é proporcionalmente menor em concentrações mais baixas e desaparece quando a glicemia está abaixo de 50 mg/dL.

No mecanismo de inibição da secreção de glucagon participam, além da glicose, a insulina, a somatostatina (SS) e os AGLs.

A insulina, que chega às células α por via endócrina e parácrina, inibe diretamente a secreção de glucagon, e sua presença é necessária para que se manifeste o efeito inibidor da glicose. Assim como a atropina, as catecolaminas (efeito α) e os hormônios tireóideos também inibem a secreção do glucagon (Tabela 2) (GAGLIARDINO, 2004).

Tabela 2 - Mecanismo regulatório da secreção do glucagon.

A secreção aumentada de glucagon é causada por:
• Glicose plasmática diminuída
• Catecolaminas aumentadas - noradrenalina e adrenalina
• Aminoácidos plasmáticos aumentados (para proteger da hipoglicemia se uma refeição muito protéica for consumida)
• Sistema nervoso simpático
• Ach
• CCK
A secreção diminuída de glucagon é causada por:
• SS
• Insulina

5. DIAGNÓSTICO DE HIPOGLICEMIA

A glicemia capilar não estabelece o diagnóstico de hipoglicemia, contudo é muito útil para a triagem de pacientes em risco de hipoglicemia, havendo necessidade da realização da glicemia sérica (RODRIGUES *et al.*, 2007). De um modo em geral, o diagnóstico de hipoglicemia severa é de valores \leq de 40 mg/dL, mas há outros valores sugeridos conforme a faixa etária (KAUKONEN *et al.*, 2009). Contudo, para pacientes diabéticos a abordagem deverá ser feita de modo individualizado, pois neste caso poderão ocorrer sintomas de hipoglicemia mesmo quando a glicemia se encontra em níveis normoglicêmicos, ou até mesmo, pacientes com níveis glicêmicos documentados de hipoglicemia sem a presença de sintomas compatíveis com a tríade de Whipple. Porém este último caso deverá ser tratado com cautela, pois baixos níveis glicêmicos poderão evoluir para uma hipoglicemia clínica e prejudicar a resposta contrarregulatória em um quadro de hipoglicemia subsequente, tendo como meta razoável um limite inferior a 72 mg/dL (CRYER *et al.*, 2003).

6. REVERSÃO DA CRISE HIPOGLICÊMICA

Em pacientes diabéticos episódios de hipoglicemia sintomática podem ocorrer em média duas vezes por semana. A hipoglicemia grave pode ocorrer cerca de uma vez ao ano. Estima-se que 2 a 4% dos óbitos de pessoas com DM1 tem sido atribuído à hipoglicemia.

A frequência de hipoglicemia é substancialmente menor no DM2, em comparação com DM1. A taxa de hipoglicemia grave em pacientes com DM2 são menos de 10% das pessoas com DM1 no mesmo nível de hemoglobina glicada (A1c). A hipoglicemia se torna mais problemática para as pessoas com DM2, pois o diabetes avança e a insulina se torna cada vez mais deficiente. As mortes que foram documentadas em pessoas com DM2 faziam uso de sulfoniluréia (CARAPETIS *et al.*, 2009).

Em estudos foram recomendadas a avaliação e gestão de hipoglicemia somente em pacientes em que os sintomas da tríade de Whipple, sinais, ou ambos se apresentaram consistentes com a hipoglicemia: uma baixa na glicemia, e resolução dos sinais ou sintomas, após a elevação da glicemia. Em pacientes com hipoglicemia sem DM, foi recomendado a estratégia a seguir: Em primeiro lugar, buscar indícios clínicos de potenciais de hipoglicemia cetiológicas - drogas, doenças críticas, deficiências hormonais, tumores, entre outros. Na ausência dessas causas, o diagnóstico diferencial restringe a acidental, sub-reptícia, ou até mesmo hipoglicemia tardia ou hiperinsulinismo endógeno. Em pacientes com suspeita de hiperinsulinismo endógeno, medir glicose, insulina, peptídeo C, pró-insulina, β -hidroxibutirato, hipoglicemiantes orais circulantes durante um episódio de hipoglicemia e

medição de anticorpos de insulina. Insulina ou secretagogo insulínico utilizado no tratamento do DM é a causa mais comum de hipoglicemia (CRYER *et al.*, 2009).

O tratamento urgente de hipoglicemia pode ser realizado pela ingestão de carboidratos, se possível, ou administração de glucagon (via subcutânea, intramuscular ou endovenosa) e/ou glicose (por via parenteral, quando a administração por via oral não for possível) (CRYER *et al.*, 2009).

Pacientes que fazem uso de Precose (Acarbose) ou Glyset (Miglitol) para diabetes devem saber que somente a glicose pura (dextrose) disponível em forma de comprimidos ou gel poderá aumentar a glicemia durante um episódio de hipoglicemia. Outros alimentos de correção rápida e bebidas não irão elevar a glicemia de forma suficientemente rápida, pois acarbose e miglitol retardam a absorção de outros tipos de carboidratos (NIH, 2008).

A recuperação da maioria das crianças com crise hipoglicêmica ocorre espontaneamente. Porém, 10 a 20% delas podem necessitar de infusão endovenosa de glicose. Uma distinção temporal é feita entre hipoglicemia transitória e persistente. Os episódios que se estendem por mais de uma semana são considerados persistentes e merecem uma investigação etiológica (RODRIGUES *et al.*, 2007).

Contudo, estudos de hipoglicemia seguida por administração de glicose mostram que a produção de superóxido e morte neuronal são aumentadas pela ativação de NADPH oxidase durante a reperfusão de glicose, e é maior após hiperglicemia induzida pela administração de glicose do que mantendo-se o animal em hipoglicemia grave. Não está claro se esses dados podem ser extrapolados para a prática clínica. Como os autores apontam, a glicemia deve ser corrigida, após um coma hipoglicêmico o mais rapidamente possível para se evitar a morte dos neurônios; no entanto, os valores glicêmicos a serem atingidos deveriam ser fisiológicos. Até o momento, não há evidência de que a hiperglicemia intensa após hipoglicemia seja maléfica para a recuperação, embora o bom senso diga que não há motivo para ser benéfica (SUH *et al.*, 2007).

A reversão do quadro de hipoglicemia associada à insuficiência autonômica, com a volta dos sintomas de alarme pode ser bastante difícil. Até o momento, evitar hipoglicemia de maneira meticulosa e o treinamento para reconhecimento de hipoglicemias são as únicas maneiras de permitir que os sintomas adrenérgicos voltem a ocorrer (NERY, 2008).

Os derivados de metilxantina (teofilina e cafeína), em estudos com pequeno número de pacientes e por tempo limitado, mostraram que essas drogas foram capazes de melhorar os sintomas de hipoglicemia, levando a maior estado de alerta e aumentando a secreção de catecolaminas (GALAN *et al.*, 2002). O uso de terbutalina, um agonista β_2 -adrenérgico, foi testado em pessoas com DM1, e teve como resultado melhora das hipoglicemias noturnas, porém à custa de hiperglicemia na manhã seguinte. Entretanto, não há estudos de longo prazo com nenhuma dessas drogas (RAJU *et al.*, 2006; WHITE, 2007).

Foi observado em um estudo comparativo de fígado isolado o efeito do glucagon e do isoproterenol (agonista β -adrenérgico) sobre a glicogenólise e o processo de glicólise. As concentrações de isoproterenol e de glucagon que promovem a máxima ativação da glicogenólise hepática foram respectivamente 20 μ M e 1nM. Contudo, o glucagon (1 nM) além de estimular a glicogenólise, inibe a glicólise. Como o glucagon e o isoproterenol possuem o AMPc como segundo mensageiro em comum, as concentrações deste que simulam os efeitos do glucagon e do isoproterenol foram investigadas. A concentração de AMPc necessária para inibir a glicólise foi cinco vezes maior (15 μ M) do que a necessária para simular o efeito do isoproterenol (3 μ M). Além disso, semelhante inibição da glicólise foi obtida utilizando análogos do AMPc resistentes à hidrólise por fosfodiesterases (8-Br-cAMP e 6-MB-cAMP) ambos na concentração de 3 μ M. Logo, os resultados sugerem que o glucagon produz concentração intracelular de AMPc superior do que aquela obtida com a ativação de receptores β -adrenérgicos. Portanto, a mais elevada concentração intracelular de AMPc obtida pelo glucagon além de ativar a glicogenólise, inibe a glicólise. Assim, estes resultados como um todo sugerem que a simultânea ativação da glicogenólise e a inibição da

glicólise promovida pelo glucagon constituem um mecanismo que propicia ao fígado maior capacidade de liberar glicose (VARDANEGA-PEICHER *et al.*, 2007).

A prevenção de hipoglicemia em pacientes diabéticos deve ser individualizada, de acordo com os hábitos alimentares e estilo de vida. Se a hipoglicemia é um problema comum, são indicados ajustes no esquema terapêutico para garantir um melhor controle glicêmico - educação e capacitação do paciente diabético para o auto-monitoramento da glicemia; esquemas de administração de insulina (ou seus secretagogos) mais flexíveis e adequados; metas individualizadas de níveis glicêmicos a serem alcançados; orientação e apoio profissional contínuos; e identificação de cada um dos fatores de risco de hipoglicemia (CRYER *et al.*, 2009).

6.1. O USO DO GLUCAGON NA CRISE HIPOGLICÊMICA

A injeção de glucagon é um método eficiente de corrigir a hipoglicemia de diabéticos tipo 1 incapazes de se alimentar, em especial em situação de diminuição de capacidade cognitiva ou convulsão. Parentes do portador de DM com risco de hipoglicemia grave devem ser treinados para administrar glucagon por via subcutânea, que tem a mesma eficácia que a intramuscular. Experimentos mostraram que administrando-se, a crianças, 10 ou 20 µg/kg de peso, a glicemia corrigia-se igualmente, elevando sua concentração após dez minutos e com persistência desse efeito por pelo menos uma hora ((NERY, 2008).



Glucagon Emergency Kit – Eli Lilly	GlucaGen® HypoKit® – Novo Nordisk
Fr. com 1 mg/1 UI + seringa com diluente.	Fr. Com 1 mg/1 UI + seringa com diluente
Para adultos e crianças pesando mais que 20 kg, administrar 1 mg (1 unidade) por via subcutânea, intramuscular ou intravenosa. Para crianças pesando menos que 20 kg, administrar 0,5 mg (0,5 unidade) ou uma dose equivalente a 20 a 30 µg/kg.	Administrar 0,5 - 1 mg (20 µg/kg) por injeção subcutânea, intramuscular ou intravenosa

Figure 2: Kits de Glucagon. Fonte: Informações do fabricante.

Kits de emergência (GlucaGen® HypoKit® da Novo Nordisk ou Glucagon da Eli Lilly) podem ser usados por qualquer pessoa com um mínimo formação. Os kits contêm uma seringa pré-carregada com diluente estéril, um frasco de glucagon recombinante, e instruções para mistura e administração (Fig. 2) (Boyle & Zrebiec, 2007).

Recomenda-se a administração de glucagon na dose de 1 mg (ou 1 cc) para adultos e 0,5 mg (ou 0,5 cc) para crianças. Esse procedimento é extremamente seguro, tendo como efeito colateral principal náuseas, raramente vômitos, que ocorrem 60 a 90 minutos após a injeção. Considerando-se que a única alternativa para o tratamento do DM1 em coma, que não

o glucagon subcutâneo, é a administração de glicose endovenosa que só pode ser feita em ambiente hospitalar e que nas metrópoles brasileiras o acesso à unidade de emergência pode demorar um tempo prolongado. Fica difícil entender por que tão poucos pacientes em nosso país são instruídos a receber essa prescrição, quando apropriada (NERY, 2008).

Apesar de ainda não existirem terapias farmacológicas totalmente eficazes que protejam contra a hipoglicemia grave, a prevenção de uma crise hipoglicêmica continua sendo a estratégia mais eficaz e comprovada para reduzir o risco de um indivíduo diabético desenvolver um quadro de hipoglicemia severa. Pesquisas para melhorar a capacidade de se evitar a exposição a concentrações de glicose subfisiológicas continuam a ser uma prioridade. Atuais estratégias terapêuticas devem visar evitar a exposição a baixas concentrações de glicose, e afastar ou tratar predisposição co-morbidades, uso de educação do paciente estruturado em torno do uso de insulina para se evitar a hipoglicemia. Assim como o uso da terapia com bomba de infusão, as estratégias de monitoramento da glicose, e até mesmo para problemas intratáveis, como a apreciação da substituição de tecidos de transplante de ilhotas ativas. No entanto, a proteção completa contra a hipoglicemia continua a ser uma meta inatingível, e prossegue a investigação para outras estratégias normoglicêmicas que possam dar maior proteção (AMIEL, 2009).

REFLEXÕES

Diante do exposto, a crise hipoglicêmica ocorre principalmente no tratamento de pacientes diabéticos. A terapia preventiva ainda é a melhor estratégia a ser realizada, mas se ocorrer um quadro de hipoglicemia severa, atualmente, o glucagon atuará de forma mais efetiva na reversão deste evento, pois apresenta diversos efeitos antagônicos aos da insulina. Ele eleva a concentração de glicose sanguínea, estimulando a glicogenólise e a gliconeogênese hepática, inibe a glicólise, mantendo o suprimento de glicose para o SNC, revertendo assim uma crise hipoglicêmica.

BIBLIOGRAFIA

1. CRYER, P. E. Hipoglicemia. In: BRAUNWALD, E. et al. **Medicina Interna**. 15^a ed. v. 2. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, 2002. p. 2271-2277.
2. GUYTON, A. C.; HALL, J. E. Metabolismo dos Carboidratos e Formação de Trifosfato de Adenosina. In: **Tratamento de Fisiologia Médica**. 10^a ed. Rio de Janeiro: Ganabara koogan, 2002. p. 829-839.
3. CRYER, P. E.; AXELROD, L.; GROSSMAN, A. B.; HELLER, S. R.; MONTORI, V. M.; SEAQUIST, E. R.; SERVICE, F. J. Evaluation and Management of Adult Hypoglycemic Disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **J. Clinic Endocrinol. Metab.** March 2009, 94(3):709-728.
4. ADA - American Diabetes Association workgroup on hypoglycemia. Defining and reporting hypoglycemia in Diabetes. A report from the Philip E. Cryer. **Diabetes Care**. 2005;28:1245-9.
5. RODRIGUES, T. C.; COLLI, M.; CZEPIELEWSKI, M. A. Hipoglicemia na Infância: Resultados de um Protocolo de Avaliação Prospectiva em Crianças com Até 1 Ano de Idade. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 51, n. 9, 2007.
6. DEROSA, M. A.; CRYER, P. E. Hypoglycemia and the sympathoadrenal system: neurogenic symptoms are largely the result of sympathetic neural, rather than adrenomedullary, activation **Am J Physiol Endocrinol Metab**, Jul 2004; 287: E32 - E41.
7. CASTRO, L.; MORENO, M. A.; GUERRA-JÚNIOR G. Cetoacidose diabética em crianças: perfil de tratamento em hospital universitário. **Rev. Assoc. Med. Bras.** 2008 Dez [citado 2010 Jul 10] ; 54(6): 548-553.
8. ROCHA, C. B. D.; PEREIRA, M. A. A. Hipopituitarismo Associado à Hipoglicemia: Relato de 2 Casos e Revisão da Literatura. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 46, n. 5, 2002.
9. BANIN, M. R. **Características Clínicas, Antropométricas e Laboratoriais de Pacientes com Glicogenose**. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Dissertação de Mestrado. São Paulo, UNICAMP, 2007.
10. REIFE, C. M. Perda Ponderal. In: BRAUNWALD, E. et al. **Medicina Interna**. 15^a ed. v. 1. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, 2002. p. 266-268.

11. SOUZA, H. M.
12. LOPES, G. **Efeito de Agonistas Adrenérgicos e Glucagon sobre o Metabolismo Hepático Durante Hipoglicemia Induzida por Insulina: estudos em perfusão de fígado *in situ***. Dissertação de Mestrado em Farmácia. São Paulo. USP, 1997.
13. GAGLIARDINO, J. J. Fisiologia do Pâncreas Endócrino. In: CINGOLANI, H. E; HOUSSAY, A. B. **Fisiologia Humana De Houssay**. Traduzido por Adriane Belló Klein et al. 7ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2004. p.574-594.
14. WATANABE, M. et al. Histologic distribution of insulin and glucagon receptors. **Braz J Med Biol Res**, Ribeirão Preto, v. 31, n. 2, 1998.
15. DAVIS, S. N.; GRANNER, D. K. Insulina, Hipoglicemiantes Orais e a Farmacologia do Pâncreas Endócrino. In: HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E.; GILMAN, A. G. **Goodman & Gilman**, As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 10ª ed. Trad. Carla de Mello Vorsatz et al. Rio de Janeiro: MsGraw-Hill, 2005. p. 1262-1289.
16. BERNE, R. M. et al. Hormônios das Ilhotas Pancreáticas. In: **Fisiologia**. Traduzido por Nephtali Segal Grinbaum et al. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. p. 815-843.
17. KAUKONEN, K.-M.; RANTALA, M.; PETTILÄ, V.; HYNINEN, M. **Acta Anaesthesiol Scand**. Department of Anesthesia and Intensive Care Medicine, Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland, 2009; 53: 61–65 Printed in Singapore. All rights reserved. ACTA ANAESTHESIOLOGICA SCANDINAVICA. doi:10.1111/j.1399-6576.2008.01795.x.
18. CRYER, P. E.; DAVIS, S. N.; SHAMMOON, H. Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care*. June 2003 vol. 26 no. 6 1902-1912. doi: 10.2337/diacare.26.6.1902.
19. CARAPETIS, M.; DOWELL, M.; DURRANT, H.; EDWARDS, H.; FARRENT, S.; GILES, J.; GREEN, L.; GUHA, M.; HODGSON, M.; HOOPER, C.; JEFFERIES, B.; JONES, S.; KAKOGIANIS, M.; LYON-GREEN, J.; MCEWIN, L.; MAROTTI, S.; MCCULLOUGH, S.; NEYLON, K.; PHILLIPS, P.; SONNACK, D.; STANTON, C.; VISENTIN, K. *Diabetes Manual: A guide to diabetes management*. **Diabetes Outreach** 7th Ed. WOODVILLE September 2009. ISBN: 978-0-9756985-7-0. p.177). Disponível em [http: <www.publications.health.sa.gov.au/cgi/viewcontent.cgi?article=1027...>](http://www.publications.health.sa.gov.au/cgi/viewcontent.cgi?article=1027...)
20. NIH (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases). Hypoglycemia. **Diabetes**. Publication No. 09–3926 October 2008. External Health Links.
21. SUH, S. W.; GUM, E. T.; HAMBY, A. M.; CHAN, P. H.; SWANSON, R. A. Hypoglycemic neuronal death is triggered by glucose reperfusion and activation of neuronal NADPH oxidase. **The Journal of Clinical Investigation**. Volume 117, Number 4, April, 2007.
22. NERY, M. Hipoglicemia como fator complicador no tratamento do diabetes melito tipo 1. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.** Vol. 52, nº 2. São Paulo. Mar. 2008.
23. GALAN, B.E.; TACK, C. J.; LENDERS, J. W.; PASMÁN, J. W.; ELVING, L. D.; RUSSEL, F. G.; LUTTERMAN, J. A.; SMITS, P. Theophylline improves hypoglycemia unawareness in type 1 diabetes. **Diabetes**. 2002; 51:790-6.
24. RAJU, B.; ARBELAEZ, A. M.; BRECKENRIDGE, S.; CRYER, P. E. Nocturnal hypoglycemia in type 1 diabetes: an assessment of preventive bedtime treatments. **Clin Endocrinol Metab.** 2006;91(6): 2087-92.
25. WHITE Jr, J. R. The contribution of Medications to hypoglycemia unawareness. **Diabetes Spectr.** 2007; 20:77-80.
26. VARDANEGA-PEICHER, M. et al. Comparative Effect of Glucagon and Isoproterenol on Hepatic Glycogenolysis and Glucolysis in Isolated Perfused Liver. **Braz. Arch. Biol. Technol.**, Curitiba, v. 46, n. 4, 2003.
27. Boyle, P. J.; Zrebiec, J. Management of Diabetes-related Hypoglycemia. **Southern Medical Journal**: February 2007 - Volume 100 - Issue 2 - pp 183-194. doi: 10.1097/01.smj.0000242864.17631.a2 disponível em: [http< http://journals.lww.com/smajournalonline/Fulltext/2007/02000/Management_of_Diabetes_related_Hypoglycemia.18.aspx#>](http://journals.lww.com/smajournalonline/Fulltext/2007/02000/Management_of_Diabetes_related_Hypoglycemia.18.aspx#)
28. AMIEL, S. A. Hypoglycemia: From the Laboratory to the Clinic. **ADA Diabetes Care**. August 2009, 32:1364-1371; PMID: 19638523 [PubMed - indexed for MEDLINE]PMCID: PMC2713613 [Available on 2010/8/1].

FIBROSE CÍSTICA E A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE

CYSTIC FIBROSIS AND THE IMPORTANCE OF EARLY DIAGNOSIS

CAROLINA RIBEIRO PORTEL. Acadêmica do Curso de Graduação em Enfermagem da Faculdade INGÁ

SUELY APARECIDA FAKER DE ARAUJO. Enfermeira, Docente da disciplina de Saúde da Criança da Faculdade INGÁ

Endereço para correspondência: Suely Aparecida Faker de Araujo. Rua Ágata , 402, CEP:87083320 , Bairro jardim santa helena , Maringá, Paraná. Fone: (44)30296857; suelyfaker@hotmail.com

RESUMO

A Fibrose Cística é uma doença genética autossômica recessiva, que se manifesta precocemente na infância e apesar do tratamento que evoluiu com o passar dos anos aumentando a perspectiva de vida, ainda é letal. Causada pelo distúrbio de algumas glândulas exócrinas e no revestimento epitelial dos trato: respiratório, gastrintestinal e reprodutivo. Basicamente o defeito primário encontra-se na regulação do transporte epitelial do cloreto, causando acúmulo excessivo, podendo levar a sérios danos e irreversíveis, nos tecidos onde estiver presente, como obstrução intestinal, infertilidade masculina, disfunção pancreática. No trato respiratório promove condições favoráveis para freqüentes infecções e/ou doença pulmonar crônica, afeta também o estado nutricional por interferir na ingestão e absorção alimentar, causando desenvolvimento desproporcional a idade da criança ou adolescente. No histórico da Fibrose Cística, observa-se pequeno avanço no tratamento comparado ao tempo em que ocorreram seus primeiros registros. Mas apesar de não ter cura, avanços ocorridos ao longo do tempo permitem aos portadores da doença maior tempo de sobrevivida. Ante ao fato observamos que a melhor maneira de garantir o máximo de sobrevivida e qualidade de vida, dentro do possível, é descobrir e iniciar precocemente o tratamento, para evitar suas complicações mais graves e danos irreversíveis ao bem estar como um todo dos pacientes e familiares.

PALAVRAS-CHAVE: Fibrose Cística, Tratamento, Crianças, Pulmonar.

ABSTRACT

Cystic Fibrosis is an autosomal recessive disease, which manifests early in childhood and despite treatment that has evolved over the years by increasing life expectancy, it is still lethal. Caused by some disorder of exocrine glands and the epithelial lining of the treatment: respiratory, gastrointestinal and reproductive systems. Basically the primary defect is in the regulation of epithelial chloride transport, causing excessive accumulation and may lead to serious and irreversible damage to the tissue where it is present as intestinal obstruction, male infertility, pancreatic dysfunction. In the respiratory tract promotes favorable conditions for

frequent infections and/or chronic lung disease, also affects the nutritional status by interfering with the intake and food absorption, causing disproportionate development age of the child or adolescent. Cystic Fibrosis in history, there has been little advance in treatment compared to the time when there were his early records. But despite having no cure, advances that occurred over time allow people with the disease increased survival time. Concluding that the best way to ensure maximum survival and quality of life, where possible, is to discover and initiate early treatment to avoid its more serious complications and irreversible damage to the well being of patients as a whole and family.

KEYWORDS: Cystic Fibrosis, Treatment, Children, Pulmonary.

INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva, e segundo Robbins (2000), “é basicamente um distúrbio difuso do transporte epitelial que afeta a secreção de líquido nas glândulas exócrinas e no revestimento epitelial dos tratos respiratório, gastrointestinal e reprodutivo”.

Robbins (2000) descreve que em epitélios ductais normais, o cloro é transportado por canais da membrana plasmática (canais de cloreto). A abertura desses canais é mediada por elevações induzidas por agonistas do monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), seguidas por uma ativação de uma proteinoquinase “A” que fosforila o canal. No caso da FC, isso na maioria das vezes não acontece, devido a deficiência dos canais de cloreto da membrana plasmática. O impacto desse defeito no transporte de cloreto difere em vários tecidos.

Nos ductos das glândulas sudoríparas, diminui a reabsorção de cloreto de sódio na luz resultando assim em concentrações elevadas de cloreto no suor, a base do diagnóstico da FC; No epitélio das vias aéreas, o defeito dos canais de cloreto resulta em perda ou redução da secreção de cloreto para as vias aéreas, a absorção ativa de sódio também é aumentada, e ambas as alterações iônicas aumentam a reabsorção de água da luz, diminuindo o conteúdo de água do tapete de muco que reveste as células da mucosa. Essa desidratação da camada de muco prejudica a ação mucociliar que leva ao acúmulo de secreções hiperconcentradas e viscosas, que obstruem as vias aéreas e predispõem a infecções pulmonares recorrentes. Há indícios também que esse muco possui pouca substância endógena antibacteriana, possivelmente relacionado ao teor aumentado de sal, que contribui para a suscetibilidade a infecções e pode levar a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). (ROBBINS, 2000). A DPOC pode ser entendida como um estado patológico caracterizado por limitação de troca gasosa, não reversível. Esta limitação é usualmente progressiva e associada a uma resposta inflamatória anormal dos pulmões. A principal característica da DPOC, é a limitação progressiva de troca gasosa, e culmina em incapacitação e morte prematura. (RIBEIRO-PAES *et al.*, 2009).

Em pacientes do sexo masculino a FC causa infertilidade devido a obstrução da luz dos ductos seminíferos e impedem a produção a passagem dos espermatozoides no sistema reprodutor. (ROBBINS, 2000).

No intestino a secreção espessa prejudica diminuindo a absorção de lipídios e vitaminas resultando em ganho ponderal insuficiente, causa distensão abdominal, fezes volumosas e fétidas e até obstruções. No pâncreas, encontram-se obstrução canalicular por secreção espessa, acidófila, que causa dilatação dos ductos e ácinos e, sobretudo, aparecimento de múltiplos pequenos cistos. Com o passar do tempo, ocorre hipotrofia e desaparecimento progressivo do parênquima exócrino. Em razão da perda do parênquima exócrino e das obstruções ductais, há redução na síntese das enzimas pancreáticas e na sua liberação no duodeno, o que resulta também em má absorção intestinal e é encontrada em cerca de 80% dos pacientes. (BRANDÃO, 2000). No fígado as secreções de muco espesso obstruem o fluxo de bile nas áreas de drenagem, e são responsáveis pelo desenvolvimento de

Cirrose Biliar Secundária, vista em um quarto de pacientes na necropsia. (KILLEN & RUBIN, 2006).

Robbins (2000) reafirma que esse distúrbio muitas vezes faz com que os lactentes tenham as vias orgânicas obstruídas, devido a secreções anormais viscosas, tendo como conseqüências infecções pulmonares recorrentes ou doença pulmonar crônica, disfunção pancreática, esteatorréia, desnutrição, cirrose hepática, obstrução intestinal e infertilidade masculina. Killeen & Rubin (2006) discorrem igualmente que “todas as conseqüências patológicas da FC podem ser atribuídas a presença do muco anormalmente espesso, que obstrui a luz das vias aéreas, dutos pancreático e biliar, e o intestino fetal, prejudicando o funcionamento mucociliar nas vias aéreas”. Confirmando resumidamente os prejuízos causados pelo defeito nos canais de cloreto citados acima, encontrados nos portadores da FC.

Registros históricos da Fibrose Cística

Desde a descoberta da FC, até a atualidade podemos perceber que ela passou por grande evolução e ainda passa por um processo de aprimoramento até hoje tratando-se principalmente de questões em diagnóstico e tratamento da doença conforme salientam Ribeiro *et al.* (2002)

“Nos últimos 70 anos a FC emergiu da obscuridade para o reconhecimento como a mais importante doença hereditária, potencialmente letal [...] Nos últimos 15 anos, estudos com biologia molecular em genética, transporte iônico e imunologia, culminaram com a identificação, clonagem e seqüenciamento do gene da FC, favorecendo o conhecimento dos mecanismos bioquímicos responsáveis pela fisiopatogenia da doença, abrindo novos horizontes para o aconselhamento genético e tratamento de suas complicações.”

Segundo registros históricos há descrições de manifestações clínicas da FC desde 1650, como relata Esperon (2003), “Saliento que a fibrose cística remonta ao ano de 1650, [...], na Europa o anedotário folclórico consagra a referência de que “as parteiras bateriam na frente dos recém-nascidos e, se o suor fosse anormalmente salgado, esses recém-nascidos estariam fadados à morte por congestão pulmonar crônica e suas conseqüências”.

Outros momentos históricos importantes da FC foram: em 1905, quando Landsteiner descreveu o íleo meconial relacionando-o com insuficiência pancreática exócrina. Em 1935 Falconi descreveu pacientes com características clínicas de doença celíaca, porém com insuficiência pancreática exócrina “associada” e doença pulmonar. No ano de 1938, Dorothy Andersen descreveu as características clínicas, anatomopatológicas e epidemiológicas da FC. 1950 foi criado o termo *mucoviscidose* por Farber. Em 1953, Di Sant’Agnese e colaboradores realizam a primeira observação da secreção aumentada de eletrólitos no suor. Foi criada em 1955, nos Estados Unidos a *Cystic Fibrosis Foundation*. Em 1958 ocorreu a padronização do teste do suor por Gibson e Cooke, padrão áureo para o diagnóstico da FC até hoje, e também nesta data foi publicado o escore clínico de Shwachman, que ainda hoje é muito utilizado. Na década de 60, mais precisamente no ano de 1964 foi fundada a *International Cystic Fibrosis (Mucoviscidosis) Association* ICF(M)A, instituição que, desde então, vem desempenhando papel importante na promoção de eventos, evolução e divulgação dos conhecimentos sobre a FC, ajuda para a criação de novas associações, fomento para pesquisas e formação de profissionais especializados; quatro anos depois, 1968, Shwachman e Holsclaw descreveram a obstrução do deferente e tubos seminíferos, justificando a infertilidade presente na maioria dos homens fibrocísticos. Em 1979 Crossley demonstrou o aumento, no sangue, da tripsina imunorreativa (TIR). Paul Quinton e sua equipe começaram em 1983 a desvendar o defeito básico da secreção do íon cloros. Em 1985, grupos de pesquisadores, entre os quais Lap-Chee Tsui, John Riordan e Collins localizaram o gene da FC, o qual foi clonado e seqüenciado pelos mesmos pesquisadores em 1989. E entre a década de 1990 a 2000 foram realizadas buscas para o diagnóstico precoce e tratamento agressivo à doença, com o objetivo de prover

uma boa qualidade de vida e evitar danos irreversíveis. (RIBEIRO *et al.*, 2002). E diante registros históricos Cabello *et al.* (2003) discorre que embora grandes avanços tenham sido alcançados, o tratamento da FC através da terapia genética é ainda virtual, e o tratamento pré-sintomático, com fim de adiar infecções pulmonares, bem como controlar as deficiências enzimáticas ainda é o mais indicado.

Principal mutação genética e diagnóstico precoce

A FC ou conhecida também anteriormente por Mucoviscidose é mais comum em caucasianos (SANTOS *et al.*, 2004) e atinge igualmente ambos os sexos (ROSA *et al.*, 2008). Uma em cada vinte e cinco pessoas da população carrega o gene defeituoso, que é expresso quando uma criança herda o gene RTFC defeituoso de ambos os genitores.(FIATES *et al.*, 2001).

Teve seu gene isolado e seqüenciado em 1989, onde se codificou a proteína de 1.480 aminoácidos envolvida no transporte do cloro para dentro da célula, denominada de *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR). De todas as mutações no gene da CFTR a mutação *Delta F508* é a mais comum, este mutante está presente em aproximadamente 70% dos cromossomos de fibrocísticos brancos europeus. E no Brasil foi encontrada a frequência média de 47%; sendo 49% no Rio Grande do Sul, 27% em Santa Catarina, 52% em São Paulo, 53% em Minas Gerais e 44% no Paraná. (ROSA *et al.*, 2008). Reis *et al.* (2000) contribuiu para a confirmação de que a mutação do gene mais comumente encontrado é o *Delta F508*, realizando um estudo sobre o quadro clínico e nutricional na admissão de pacientes portadores de FC, no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, onde 16% dos pacientes eram homozigotos e 28% heterozigotos para esta mutação, ou seja, em 44% de todos os pacientes envolvidos neste estudo foram encontradas as mutações do gene *Delta F508*.

O rastreamento neonatal tem sido assunto de discussão e um dilema na comunidade médica nos últimos dez anos. Porém, *como o diagnóstico e o tratamento sintomático precoce influem no prognóstico final.*(CABELLO *et al.*, 2003). Foi recentemente recomendado pelo Ministério da Saúde, mais precisamente em 2001 por meio da Portaria GM/MS nº 822/2001 no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) a inclusão da investigação da dosagem da tripsina imunorreativa (IRT) incluso na Triagem Neonatal, (o Teste do Pezinho, que se tornou obrigatório para todo país com a Portaria do Ministério da Saúde de 15 de janeiro de 1992.)

Foi padronizada a partir de amostra eluída de sangue coletado em papel-filtro (Guthrie card). O recursor (IRT) da enzima pancreática, tripsinogênio, encontra-se elevado em recém-nascidos com FC, por isso é muito importante a realização deste exame em todos recém nascidos, ressaltando que a concentração do tripsinogênio começa a declinar em poucas semanas após o nascimento, tornando-se um método de diagnóstico restrito aos dois primeiros meses de vida. Por isso tal qual a importância da realização do teste do pezinho é a importância de fazê-lo o quanto antes para que possamos garantir o diagnóstico seguro e com margem de tempo suficiente para repetir quando necessário, quando se suspeita de falso-positivo por exemplo.(CABELLO *et al.*, 2003).

Há estudos também sobre a eficácia do teste do suor (outro exame utilizado para auxiliar ou confirmar o diagnóstico de FC), ele quantifica o cloro contido no suor. Mattar *et al.* (2010) mensurou a eficácia deste teste, utilizando simultaneamente duas técnicas em pacientes portadores de FC, o resultado confirmou positivamente a eficácia do Teste Clássico do Suor (Teste quantitativo da iontoforese pela pilocarpina), porém o outro método utilizado além da eficácia apresentou tempo de execução mais rápido e o custo inferior na aplicação do teste da condutividade em relação ao teste clássico. Mas reafirma que ambos estão disponíveis ao auxílio para o diagnóstico precoce da FC e apresentam resultados fidedignos principalmente quando associados ao teste do pezinho e achados clínicos.

A doença apresenta uma grande variabilidade de sintomas, de gravidade e de progressão. O tratamento é complexo, consome tempo, e deve ser realizado diariamente. Avanços ocorridos nas últimas décadas detectaram benefícios no tratamento da FC levando em consideração o diagnóstico precoce. Com aumento da sobrevida desses pacientes até a

idade adulta, o que gerou esforços para lhes propiciar o melhor bem-estar possível. Nesse sentido, avaliações de qualidade de vida (QV) têm se mostrado um importante subsídio para o desenvolvimento de intervenções médicas e psicológicas mais sensíveis e eficazes.(BREDEMEIER & GOMES, 2007).

REFLEXÕES

O estudo realizado neste trabalho visa reforçar a importância do conhecimento sobre a Fibrose Cística, bem como expor testes disponíveis para o auxílio da confirmação do diagnóstico precoce, e que apesar de não muito comum e frequentemente vista, é uma doença letal, sem prognóstico de cura. Portanto quanto maior conhecimento sobre as complicações causadas pela doença (achados clínicos), melhores serão os cuidados e o tratamento adotado, possibilitando confiança ao paciente assistido e a seus familiares. Alertando também a importância da realização do teste do pezinho corretamente visto ser um valioso instrumento para detecção precoce e com isso o retardo do aparecimento de complicações mais graves dessa patologia. A avaliação da qualidade de vida têm se mostrado um importante instrumento para que se possam implementar ações em relação a intervenções médicas e psicológicas com o objetivo de tornar as medidas mais eficazes propiciando um aumento da sobrevida dos pacientes. A criação de novas associações se tornou um fomento para pesquisas e formação de profissionais especializados o que auxiliou na evolução histórica dos avanços ocorridos o que trouxe benefícios para o tratamento e diagnóstico precoce da fibrose cística.

BIBLIOGRAFIA

1. BRANDÃO, H. J. S. Doenças Genéticas. In: BRASILEIRO FILHO, G. **Bogliolo Patologia**. 6ª.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000, p.700
2. BREDEMEIER, J.; GOMES, W. B. Percepção de qualidade de vida de pessoas com fibrose cística: um estudo sobre a adequação dos instrumentos de medida. **Rev. psiquiatr. Rio Gd. Sul**, Porto Alegre, v. 29, n. 1, Apr. 2007 . Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/rprs/v29n1/v29n1a10.pdf> >. Acesso em 11/03/2010
3. CABELLO, G. M. K. et al . Rastreamento da fibrose cística usando-se a análise combinada do teste de IRT neonatal e o estudo molecular da mutação deltaF508. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro, v. 39, n. 1, 2003 . Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/jbpml/v39n1/v39n1a03.pdf>>. Acesso em 03/03/2010.
4. ESPERON, L. C. Triagem neonatal de fibrose cística. **J. Pediatr. (Rio J.)**, Porto Alegre, v. 79, n. 2, Apr. 2003 . Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jped/v79n2/v79n2a16.pdf>>. Acesso em 11/03/2010.
5. FIATES, G. M. R. et al. Estado nutricional e ingestão alimentar de pessoas com fibrose cística. **Rev. Nutr.**, Campinas, v. 14, n. 2, ago. 2001. Disponível em <<http://www.scielo.br/pdf/rn/v14n2/7557.pdf>>. Acesso em 15/07/2010.
6. Manual de Educação em Saúde / **Auto Cuidado na Doença Falciforme**, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. – vol.1 Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2008. Disponível em: <<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Manual%20de%20Educacao%20em%20Saude.pdf>> Acesso em 15/07/2010.
7. MATTAR, A. C. V. et al . Comparação entre o método clássico de Gibson e Cooke e o teste da condutividade no suor em pacientes com e sem fibrose cística. **J. Pediatr. (Rio J.)**, Porto Alegre, v. 86, n. 2, Apr. 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jped/v86n2/v86n2a05.pdf>>. Acesso em 15/07/2010.
8. REIS, F. J. C. et al . Quadro clínico e nutricional de pacientes com fibrose cística: 20 anos de seguimento no HC-UFMG. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 46, n. 4, Oct. 2000 . Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ramb/v46n4/3665.pdf> >. Acesso em 29/05/2010.

9. RIBEIRO, J. D; RIBEIRO, M. A. G. O.; RIBEIRO, A. F. Controvérsias na fibrose cística: do pediatra ao especialista. **J. Pediatr. (Rio J.)**, Porto Alegre, 2002 . Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jped/v78s2/v78n8a08.pdf>>. Acesso em 11/03/2010.
10. RIBEIRO-PAES, J. T. et al . Terapia celular em doenças pulmonares: existem perspectivas?. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo, 2009 . Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v31s1/aop3409.pdf>>. Acesso em 15/07/2010.
11. ROBBINS, S.L et al. **Patologia Estrutural e Funcional**. 6ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan,2000.
12. ROSA, F. R. et al . Fibrose cística: uma abordagem clínica e nutricional. **Rev. Nutr.**, Campinas, v. 21, n. 6, Dec. 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rn/v21n6/a11v21n6.pdf>>. Acesso em 29/05/2010.
13. RUBIN, E.; KILLEEN A. A. Doenças Genéticas e do Desenvolvimento. In: RUBIN, E. et al. **Bases Clinopatológicas da Medicina**. 4ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, p. 257-259.
14. SANTOS, C. I. S. et al . Análise crítica dos escores de avaliação de gravidade da fibrose cística: estado da arte. **J. bras. pneumol.**, São Paulo, v. 30, n. 3, June 2004 . Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v30n3/v30n3a16.pdf> >. Acesso em 11/03/2010.

ENTEROCOLITE NECROSANTE: FATORES ASSOCIADOS**ENTEROCOLITIS, NECROTIZING: FACTORS ASSOCIATED**

BRUNO CÉSAR FERNANDES, Acadêmico do curso de graduação Enfermagem da Faculdade INGÁ.

MARIA DO ROSÁRIO MARTINS, Mestre em Enfermagem Docente do curso de graduação em Enfermagem da Faculdade INGÁ.

RESUMO

A Enterocolite Necrosante é uma doença comum em recém – nascidos prematuros, de incidência considerável com altos índices de morbimortalidade, caracterizada por sinais gastrointestinais e sistêmicos, de intensidade variada e progressiva, adquirida principalmente por recém-nascidos prematuros com peso < 1500g. Caracteriza-se por sinais gastrointestinais de instalação insidiosa, que pode ter evolução rápida e catastrófica, chegando a ser fatal independente da terapêutica utilizada. O objetivo deste trabalho é verificar os principais fatores associados à Enterocolite Necrosante em recém-nascidos, bem como destacar a necessidade do conhecimento pelo enfermeiro, a cerca desta patologia. O estudo conclui que mesmo com os atuais avanços da neonatologia, a incidência de morte em recém natos por Enterocolite Necrosante ainda é alta, e que o conhecimento do padrão multiforme e multifatorial dessa doença permite a adoção de condutas mais adequadas para minimizar seu aparecimento, sendo que a prevenção com leite materno é um dos meios de minimizar a incidência de Enterocolite necrotizante em recém nascidos.

PALAVRAS CHAVE: Neonatologia; Recém-Nascido; Enterocolite.

ABSTRACT

Necrotizing enterocolitis is a common disease in infants - born premature, with considerable incidence of high rates of mortality, characterized by gastrointestinal and systemic signs of varying intensity and progressive, acquired mainly by premature infants weighing <1500g. It is characterized by insidious onset of gastrointestinal signs, which can have catastrophic and rapid evolution, becoming fatal regardless of therapy used. The objective is to ascertain the main factors associated with necrotizing enterocolitis in recently re-born as well as highlighting the need for knowledge by the nurse, about this disease. The study concludes that even with current advances in neonatology, the incidence of death in newborns by Necrotizing enterocolitis is still high, and that knowledge of the standard manifold and multifactor disease that allows the adoption of more appropriate to minimize their appearance, being that the prevention of breast milk is a means of minimizing the incidence of necrotizing enterocolitis in newborns.

KEYWORDS: Nursing; Newborn; enterocolitis

INTRODUÇÃO

A Enterocolite Necrosante (ECN) é uma doença comum em recém-nascidos prematuros, com incidência considerável, e altos índices de morbimortalidade. Sua etiologia ainda não se encontra bem definida. É uma condição mais comum nos prematuros, apesar de também acometer crianças nascidas a termo.

Tamez & Silva (2006) citam que a ECN é atualmente uma das principais causas de morte, morbidade e mortalidade nos pacientes na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal e acomete principalmente os neonatos prematuros devido à imaturidade do sistema intestinal, e em casos graves, pode cursar com importante envolvimento sistêmico.

Conforme Myaki (2007), a ECN se caracteriza por sinais gastrointestinais (GI) de instalação insidiosa, e que em recém-nascidos de baixo peso uma vez não tratados, podem ter uma evolução rápida, chegando a ser letal apesar do uso de qualquer tratamento clínico ou cirúrgico. O início, volume e progressão da dieta são temas discutidos. Embora controverso, parece estar associado com maior incidência de ECN.

Portanto o presente trabalho tem como objetivo verificar os principais fatores associados à Enterocolite Necrosante em recém-nascidos, bem como destacar a necessidade do conhecimento pelo enfermeiro acerca desta patologia. Trata-se de pesquisa da bibliografia, realizada através de levantamento de referencial bibliográfico no período de setembro de 2009 a julho de 2010, em livros, revistas e periódicos circulantes referentes ao assunto proposto, sendo os mesmos de circulação nacional e internacional publicados em inglês, português. Utilizou-se também, a internet como ferramenta de busca e consulta, das seguintes bases: Scielo, Medline, Lilacs e Bireme.

Após o levantamento bibliográfico, houve a reunião do material por meio de fichamento, que constitui a primeira aproximação do assunto.

Posteriormente ao fichamento, os artigos selecionados foram submetidos a releituras, com o propósito de realizar uma análise interpretativa, direcionada aos objetivos estabelecidos previamente. Foram observados os fatores associados à enterocolite necrosante, a incidência, população atingida, bem como as estratégias de conduta e tratamento, baseadas em consensos estabelecidos.

Enterocolite Necrotizante

A Enterocolite Necrosante (ECN) é uma patologia multifatorial determinada essencialmente por isquemia intestinal, com lesão da mucosa, edema, ulceração e entrada de ar ou bactérias pela parede da víscera, (MIAKI, 2007).

Conforme Vieira (2003) é uma síndrome cujas características são, distensão abdominal e vômitos biliosos. Sua maior incidência é em pacientes que sobreviveram às várias intercorrências do período neonatal, como episódios de hipóxia e quadros infecciosos, e que já se encontravam num período de realimentação.

A etiologia exata da ECN ainda não foi completamente esclarecida, Bell (1985) em consonância com Costello (2001), cita que esta parece ser multifatorial, ocasionada por Isquemia e/ou lesões por reperfusão, assim como agentes infecciosos (o que explicaria os ataques epidêmicos da doença), apesar de ainda não ter sido encontrado o possível agente causal.

Porem independente dos fatores causais, o resultado final é a inflamação expressiva dos tecidos intestinais, ocasionando a liberação de diversos mediadores inflamatórios, que levam a variáveis graus de lesão intestinal. As alterações ao exame físico podem ser inicialmente gastrointestinais, sistêmicas, indolentes, fulminantes ou qualquer combinação dessas apresentações (VIEIRA, 2003).

As alterações gastrintestinais podem incluir um ou mais sinais, dentre estes, aumento da circunferência abdominal, distensão abdominal, diminuição dos ruídos hidroaéreos, alterações

nas fezes, hematoquezia, massa abdominal palpável, eritema na parede abdominal. Os sinais sistêmicos podem incluir um ou mais alterações hemodinâmicas, insuficiência respiratória, diminuição da perfusão periférica e colapso circulatório (NEVES, 2009).

Como medida de prevenção, alguns autores têm sugerido um efeito protetor do leite materno contra a enterocolite, através da veiculação de imunoglobulinas (THILO *et al.*, 1989; MARGOTTO, 2004).

O Tratamento clínico da Enterocolite Necrosante fundamenta-se basicamente em esvaziamento gástrico contínuo, cobertura antibiótica de amplo espectro, manutenção adequada da perfusão (expansão intravascular com plasma ou sangue total e/ou uso de drogas vasoativas), correção dos distúrbios hidroeletrólíticos e ácido- básico e tratamento da coagulação intravascular disseminada, quando instalada (THOMPSON & BIZARRO, 2008).

De acordo com Alfaleh *et al.*, (2009) a indicação cirúrgica ocorre em 40-50% dos casos, devido deterioração clínica, choque endotóxico/sepse persistente (apesar do tratamento), pneumoperitônio, paracentese com líquido pardacento ou bacterioscopia (GRAM) positiva, alça fixa em estudo radiológico seriado, sinais clínicos de peritonite avançada/gangrena, hiperemia da parede abdominal, massas palpáveis, hemorragia digestiva severa, gás em sistema porta, severa trombocitopenia.

Incidência

Para Schettini & Miyoshi (2010) a ocorrência de ECN varia consideravelmente entre as várias unidades neonatais e numa mesma instituição, de ano para ano. Os estudos mostram-se controversos quanto à incidência da ECN, porém em todos eles, a prematuridade é relatada freqüentemente como o maior fator de risco.

Segundo SEGRE (1995), a incidência de ECN em algumas maternidades do nosso meio, varia de 0,12 a 0,7% dos nascidos vivos. Em relação às unidades de terapia intensiva neonatais, está incidência pode variar de 1 a 3% das admissões e acomete cerca de 11% dos RN com peso menor que 1500g, sendo que o grupo de maior risco está entre os RN com idade gestacional (IG) menor de 28 semanas e peso inferior a 1000g (MARTINS *et al.*, 2007).

Conforme Kafetz *et al.*, (2003) estima-se que a doença acometa cerca de 5% e 15% dos prematuros e 7% dos recém-nascidos a termo, internados em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal. Para Oliveira (2005), a apnéia é um dos fatores que contribui para sua ocorrência.

Cloherly *et al.*, (2005) afirmam que a ECN ocorre em 2% a 5% de todas as internações na UTIN e 5% a 10% dos bebês de muito baixo peso ao nascer.

A doença é freqüentemente observada entre convalescentes, cuja idade gestacional varia de 30 a 32 semanas e a mortalidade global é de 9% a 25% ,independentemente de intervenção clínica ou cirúrgica, podendo atingir até 45% em RN que pesam menos de 1500g e mais que 45% para aqueles com peso menor de 750g (POLIN *et al.*, 1996; CLOHERTY *et al.*, 2005).

Fatores associados à enterocolite necrotizante

De acordo com Stark *et al.*, (2005), o maior fator de risco associado à ECN, é a prematuridade, e a idade gestacional decrescente esta associada a aumento deste, já que nos principais estudos pelo menos 80% dos recém-nascidos que são acometidos por essa patologia, são prematuros ou de baixo peso ao nascer.

A apnéia aparece como outro fator relacionado à ECN. Estudo randomizado de Chandler & Hebra (2000) verificou que, episódios de apnéia ocorreram de forma expressivamente mais assídua no grupo com enterocolite, em relação ao grupo controle (34% versus 13,6%). Por outro lado, de acordo com mesmo autor, o grupo controle recebeu suporte ventilatório em maior número de casos em comparação com o grupo com enterocolite (84% versus 54,5%), o que evidencia a sua associação.

Anteriormente Santulli *et al.*, (1975); Mace *et al.*, (1998) demonstraram que, somente múltiplos e repetidos episódios de hipóxia seriam capazes de determinar necrose intestinal. Dessa forma, em recém-natos, especial atenção deve ser atribuída à ocorrência de apnéia, como um dos fatores associado à enterocolite necrosante neonatal.

Cloherly *et al.*, (2005) em corroboração com TAMEZ (1955), citam que, outros fatores de risco também são associados a esta patologia, a imaturidade do sistema TGI, retardo do crescimento intra-uterino, asfixia perinatal, cateterização dos vasos umbilicais, exossanguíneo transfusão, policitemia, cardiopatia congênita cianótica, hipotensão arterial, persistência do canal arterial, hipoglicemia alimentação com fórmulas lácteas, entre outros.

Estudos de Vieira (2003), concluiu que os fatores associados significativamente à enterocolite foram ocorrência de apnéia e progressão rápida da dieta.

Margotto (2004) alega que o aumento rápido de volume alimentar, bem como o uso de fórmulas artificiais e de dietas hiperosmolares parecem favorecerem a ECN. Porém a dieta trófica precoce apresenta-se como fator protetor da mucosa, facilitando a colonização por microrganismos comensais e proporcionando o amadurecimento dos sistemas enzimáticos e ainda que o leite humano diminua significativamente a incidência, embora não a previna 100% dos casos.

O início, volume e progressão da dieta são temas discutidos. Uma relação causal obrigatória entre os fatores de risco citados e a doença ainda é controversa.

REFLEXÕES

Os estudos mostram que mesmo com os crescentes avanços no âmbito da neonatologia, ainda há uma alta incidência de ECN em recém-nascidos, e a prematuridade é relatada freqüentemente como o maior fator de risco.

Desta forma o conhecimento do padrão multiforme e multifatorial dessa doença permite a adoção de condutas mais adequadas para minimizar seu aparecimento, uma vez que esta doença pode apresentar uma evolução rápida e levar a morte do recém-nascido.

Portanto a identificação dos fatores associados ao desenvolvimento de ECN é de fundamental importância para o planejamento de medidas de prevenção. E como ainda não há um padrão definido para aparecimento da ECN, deve se tentar diminuir sua manifestação através deste. O leite materno é a dieta de escolha para minimizar a incidência da doença. Outro meio é manter acompanhamento clínico e laboratorial criterioso, e ainda respeitar o período inicial de pausa alimentar (em geral, 72 horas) nos bebês prematuros e ainda realizar monitoramento da progressão e tolerância da dieta, nos recém nascidos incluídos nos grupos de risco.

Diante dos altos índices de morbimortalidade dos recém – nascidos e da gravidade que esta doença representa para os recém-nascidos prematuros, fica evidente a importância de que os profissionais estejam capacitados, e que haja um conhecimento amplo sobre a doença, para que possam intervir em uma possível situação de emergência, bem como adotar condutas satisfatórias para com os recém-nascidos com enterocolite necrotizante.

Desta forma sendo necessário para que o profissional tenha um embasamento teórico, assim como, constante atualização dos conhecimentos sobre esta patologia.

Conforme afirma Honório & Caetano (2009), para garantir a confiabilidade à assistência de enfermagem à pacientes com ECN, por meio de procedimentos seguros, baseados em ações as mais científicas possíveis, é imprescindível a construção de protocolos de assistência.

Assim sendo fica a clara a necessidade de novos estudos, com a intenção de estabelecer protocolos para esse atendimento, em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal, uma vez que é o local onde se encontra o maior número de recém nascidos prematuros, os quais são fortes candidatos a enterocolite necrosante.

BIBLIOGRAFIA

1. ALFALEH K, ANABREES J, BASSLER D. Probiotics reduce the risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a meta-analysis. *Neonatology* 97:93, 2009
2. BELL, M. G. Perforation of the Gastrointestinal Tract and Peritonitis in the Neonate. *Surg. Gyn. Obstetr.* 19. V5; I60:20-6.
3. CHANDLER, J C; HEBRA, A. Necrotizing enterocolitis in infants with very low birth weight. *Semin Pediatr* 2000;9:63-72
4. COSTELLO D.W.; KLIEGM, M.R.; KLAUSS F. Care of the high risks neonate, *Necrotizing enterocolitis*. Philadelphia: Saunders; 2001. P.1.V7-9.
5. CLOHERTY, et al. *Manual de Neonatologia*. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. pág. 551-557.
6. **Enterocolite necrosante neonatal** Schettinine, S. T. Miyoshi M. H.http://www.cibersaude.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=832. Acessado em 29/07/2010.
7. HANG, P. et al. Temporal proteomic analysis of intestine developing necrotizing enterocolitis following enteral formula feeding to preterm pigs. *J. Proteome Res.*, 2009, 8 (1): 72–81.
8. MACE, T. P. et al. Effects of severe hypoxemia on mesenteric blood flow in neonatal piglets. *J Surg Res* 1998;80:287-94
9. MARGOTTO, P. R. Distúrbios do Trato Gastrointestinal: Enterocolite necrotizante In__ *Assistência ao Recém-Nascido de Risco*. 2ªed. Brasília.2004,cap13. pg.481-484.
10. MIYAKI, M. et al. Apresentação clínica da enterocolite necrosante: diagnóstico e prognóstico. *São Paulo*.2007. 29(3): 192-199.
11. NEVES, L. A. T., et al. Enterocolite necrosante: um desafio para o recém nascido prematuro de muito baixo peso. *Rev Med Minas Gerais* 2009; 19(1): 51
12. SANTULLI, T. V., SCMULLINGER I. N., Heird W.C. Acute necrotizing enterocolitis in infancy: a review of 64 cases. *Pediatrics* 1975;55: 376-87.
13. SEGRE, C. A M. ARMELLINI, P. A MARINO, W. T. RN. 4ª ed. São Paulo: Sarvier, 1995. pág. 505-509.
14. THOMPSON AM, BIZARRO MJ. Necrotizing enterocolitis in newborns: pathogenesis, prevention and treatment. *Drugs* 68 (9): 1227, 2008
15. THILO E..H, LAZARTE R.A, HERNANDEZ J.C. Necrotizing enterocolitis in the first 24 hours of life. *Pediatrics* 1984;73:476-80.
16. TAMEZ, R. N. SILVA, M. J. P. *Enfermagem na UTI neonatal: assistência ao recém-nascido de alto risco*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. Pág. 184-185.
17. VIEIRA, M. T. C et al. Fatores associados à enterocolite necrosante. *Jornal de Pediatria - Vol. 79; Nº2; 2003*.150-164.
18. VEIRA, N. D. de. MIYOSHI, M. H. Advances in necrotizing enterocolitis. in. *Jornal de Pediatria*. Rio de Janeiro. 2005. 81: 16-22.

OS BENEFÍCIOS DA POSIÇÃO PRONA NO PACIENTE ADULTO COM SÍNDROME DA ANGÚSTIA RESPIRATÓRIA AGUDA (SARA)

THE BENEFITS OF THE PRONE POSICION IN ADULT PACIENT WITH ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME (ARDS)

LEILA MARTINELI. Enfermeira, Pós Graduanda em UTI adulto pela Faculdade INGÁ.

NELLY LOPES DE MORAES GIL. Enfermeira, Doutora em Doenças Tropicais, Docente e Coordenadora do Curso de Pós Graduação de Enfermagem da Faculdade INGÁ.

Endereço para correspondência: Nelly Lopes de Moraes Gil, Av. Colombo, 9727 KM 130 - CEP: 87070- nelly_gil@yahoo.com.br

RESUMO

A Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA) é uma lesão aguda caracterizada principalmente por edema pulmonar causando hipoxemia e insuficiência respiratória. O suporte ventilatório visa melhorar a oxigenação desse paciente. A posição prona é utilizada para melhorar a relação entre perfusão e ventilação, aumentando o volume pulmonar, diminuindo o efeito da área cardíaca sobre os pulmões, diminuindo a atelectasia e melhorando a oxigenação. Portanto o objetivo desse trabalho é destacar os benefícios que a posição prona proporciona para o paciente com SARA. Foi realizado um estudo através de revisão literária em livros e artigos online, usando os termos: posição prona, síndrome da angústia respiratória aguda e oxigenação selecionados de acordo com sua relevância para o estudo. Todos os estudos são a favor da utilização da posição prona como método eficaz no auxílio do tratamento do paciente com SARA.

PALAVRAS-CHAVE: posição prona, síndrome da angústia respiratória aguda, oxigenação.

ABSTRACT

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) is a sharp lesion characterized mainly for lung swelling causing hypoxemia and breathing insufficiency. The ventilation support has as objective improved the patient oxygenation. The prone position is used to improve the relationship between perfusion and ventilation, increasing the lung volume, decreasing the effect of the heart area on the lungs. That position decreases the atelectasis and improves the oxygenation. Therefore the objective of this work is to give prominence to the benefits which the prone position it provides to the patient with ARDS. A study was accomplished through literary revision in books and goods online, using the terms: prone position, acute respiratory distress syndrome, oxygenation selected in agreement with his/her relevance for the study. All the studies are in favor of the use of the prone position as efficient method in I assist it of the treatment of the patient with ARDS.

KEY-WORDS: prone position, acute respiratory distress syndrome, oxygenation.

INTRODUÇÃO

A Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA) é uma síndrome clínica, também chamada de edema pulmonar não-cardiogênico, em que existem hipoxemia grave e complacência diminuída dos pulmões, o que leva às insuficiências de oxigenação e ventilação. (NETTINA, 2003).

Por trata-se de uma lesão aguda, o tratamento atual da SARA tem sido o suporte ventilatório com o objetivo de melhorar a ventilação, perfusão, reduzindo assim a toxicidade pelo uso de altas concentrações de oxigênio. (FRANCO *et al.*, 2000).

A posição prona capaz de melhorar a oxigenação em pacientes com SARA. Essa técnica vem se mostrando um método simples e seguro de aumentar a oxigenação dos pacientes com SARA. (PAIVA & BEPPU, 2005).

A variação da posição do paciente no leito parece contribuir para o recrutamento alveolar e a melhora da relação ventilação-perfusão. As zonas pulmonares dependentes apresentam-se colapsadas, com maior aporte sanguíneo, o que aumenta o shunt pulmonar (OVALLE *et al.*, 2004).

Fisiopatologia da SARA

A SARA ocorre como uma conseqüência de uma reação inflamatória que inicia a liberação de mediadores celulares e químicos, gerando lesão da membrana alvéolo-capilar. Ocorre um extravazamento de líquido intersticial para dentro dos espaços intersticiais alveolares e alterações no leito capilar. (SMELTZER & BARE, 2005).

O aumento do peso dos pulmões com diminuição da complacência principalmente pelo edema e atelectasia e a necessidade de maior trabalho respiratório alteram a troca gasosa e circulatória pulmonar. (DAVID, 2001).

A hipoxemia arterial nesse estágio não pode ser revertida simplesmente pelo aumento da tensão de oxigênio do ar inspirado, e torna-se necessária a ventilação mecânica. Nos casos fatais, a combinação entre taquipnéia, diminuição do volume corrente causa hipoventilação alveolar, hipoxemia e aumento da PCO_2 . (RUBIN *et al.*, 2006).

O colapso alveolar pode não somente causar perda de volume e hipoxemia secundária, mas também predispor a infecção e à lesão pulmonar durante a ventilação mecânica quando altas pressões de distensão são aplicadas. (BORGES *et al.*, 2005).

Manifestações clínicas da SARA

Inicialmente o nível de consciência de altera provocado pela alteração do nível de oxigênio indicando dificuldade respiratória. (BARBIERI, 2002).

Logo em seguida desenvolve dispnéia e taquipnéia, cianose e hipoxemia acentuada, insuficiência respiratória e o surgimento de infiltrados bilaterais difusos na radiografia de tórax. (COTRAN *et al.*, 2000).

Posição prona e seus benefícios

A posição prona consiste em posicionar o paciente em decúbito ventral, ou seja, deitado de bruços sobre o abdome, com a cabeça voltada para um dos lados. (DUGAS, 1983).

Manter o paciente nessa posição melhora a oxigenação em 60 a 70% dos pacientes com SARA, melhorando a relação entre perfusão e ventilação, aumentando o volume pulmonar. (ROTTA *et al.*, 2003).

Influência sobre o peso pulmonar: o edema pulmonar aumenta e se torna uniforme em todo o pulmão com o processo patológico da doença. Com a ação da gravidade, esse peso aumentado faz com que as regiões dependentes sofram um colapso. Enquanto em posição

supina a região dorsal é a mais afetada com esse colapso na posição prona a região dorsal não sofre a influência do peso pulmonar e se torna mais expandida. (HORIKAWA, 2007).

A massa cardíaca em pacientes com SARA a área cardíaca está aumentada resultando um aumento da pressão pleural nas áreas que estão dependentes do pulmão, facilitando o colapso alveolar. Em posição supina uma grande área do pulmão sofre com a compressão cardíaca, na posição prona, apenas uma pequena área dos pulmões são afetadas. (PAIVA & BEPPU, 2005).

Ocorre alteração da mobilidade diafragmática, ou seja, o tônus muscular diafragmático é diminuído em pacientes com sedação contínua, em posição supina o conteúdo abdominal induz a um desvio cefálico das regiões mais posteriores do diafragma contribuindo para o colapso destas regiões, enquanto que na posição prona o peso do conteúdo abdominal fica repousado sobre a superfície do leito, diminuindo o desvio diafragmático devido a menor compressão do diafragma pelos órgãos abdominais. (GUATTINONI *et al.*, 2002).

Quando o paciente está em posição supina a configuração da caixa torácica se torna triangular, o que favorece a formação de atelectasia. Já em posição prona a caixa torácica assume um formato mais retangular, diminuindo a formação de atelectasia contribuindo assim para uma melhor oxigenação das regiões pulmonares. (GUATTINONI *et al.*, 2002).

A redistribuição da perfusão pulmonar: em posição supina a perfusão pulmonar é menor nas áreas não dependentes, devido ao peso dos pulmões e da área cardíaca durante a movimentação diafragmática e a conformação da caixa torácica. Em posição prona esses efeitos são amenizados permitindo uma melhor oxigenação das áreas pulmonares afetadas pela SARA. (GUATTINONI *et al.*, 1991).

As alterações na mecânica respiratória são evidenciadas pela diminuição da complacência toraco-abdominal em pacientes em posição prona melhorando a oxigenação. Nota-se a diferença pela distribuição do volume corrente nesses pacientes, por causa da rigidez da parte dorsal da caixa torácica, o ar inspirado distribui-se principalmente na região anterior e diafragmática, ofertando uma melhor oxigenação nesses pacientes. (PELOSI *et al.*, 1998).

Em pacientes com SARA e em ventilação mecânica quando se adota a posição prona a oxigenação obtida pela PEEP é mais eficaz devido a dois mecanismos específicos: redução do fluxo sanguíneo pulmonar para áreas mal ventiladas e recrutamento de shunt pulmonar. (VIEILLARD-BARON *et al.*, 2005).

Em posição supina as pressões transpulmonares são maiores na região ventral do que na região dorsal sendo relativamente mais hiperexpandidas, a utilização da PEEP aumenta esse efeito na região ventral e pode contribuir para a redistribuição de oxigênio para a região dorsal. Contudo em posição prona a distribuição das pressões transpulmonares é mais homogênea o que resulta em uma expansão pulmonar mais uniforme. (GAINNIER *et al.*, 2003).

Manobras de recrutamento alveolar em posição prona

Costa *et al.*, (2009) relataram a manobra de recrutamento alveolar como uma estratégia utilizada na ventilação mecânica em pacientes com SARA, consistindo na aplicação de altos níveis de pressão inspiratória com o objetivo de expandir os alvéolos colapsados para aumentar a pressão parcial arterial de oxigênio (PaO₂), e na utilização de altos níveis de PEEP, necessários para a manutenção do ganho atingido, melhorando as trocas gasosas através do recrutamento máximo de alvéolos proporcionando uma melhor oxigenação.

Mantendo o paciente em posição prona, observa-se uma distribuição mais homogênea da ventilação nos pulmões levando ao recrutamento alveolar de regiões mais dorsais. Este efeito ocorre devido vários fatores começando pela descompressão e reexpansão alveolar das regiões dorsais, que são áreas de maior atelectasia. (COSTA *et al.*, 2009).

Contra indicações da utilização da posição prona

A posição prona está contra indicada em casos de lesão neurológica grave trauma da coluna vertebral, ferimentos ou queimaduras em região face e região ventral do corpo, arritmias ou hipotensão severas, hipertensão intracraniana, dreno torácico em caso de fistula broncopulmonar e peso acima de 140 kg. (MARCHETTI *et al.*, 2000).

Complicações da posição prona

Uma das complicações mais comuns é o surgimento de edema facial, seguido logo após por úlceras em região de queixo, orelhas, região anterior do tórax, crista ilíaca e joelhos a gravidade das úlceras depende do tempo em que o paciente esteve em posição prona e a idade do mesmo. (L'HER *et al.*, 2002).

Em alguns casos a alimentação por via sondas nasogástricas ou nasogástricas é prejudicada devido ao aumento de vômitos e resíduos gástricos, o problema pode ser resolvido diminuindo o volume da dieta administrada e a utilização da posição trendelenburg reverso, que beneficia o paciente reduzindo o refluxo esofágico. (STOCKER *et al.*, 1997).

Stocker *et al.*, (1997) observam ainda outras complicações como: o deslocamento de cateter venoso central e barotrauma devido a intubação traqueal seletiva.

A necessidade de uso de doses maiores de relaxantes musculares e sedação é um fato preocupante, pois com o aumento dessas drogas, ocorre o aumento de paresias neuromusculares que aparecem frequentemente em pacientes graves internados. (PAIVA & BEPPU, 2005).

O acúmulo de secreção nas vias aéreas é outra complicação da posição prona, sendo facilmente contornada aumentando o número de aspirações do tubo traqueal. (L'HER *et al.*, 2002).

REFLEXÕES

O tratamento da SARA avança e melhora a cada dia, podemos considerar a posição prona um meio eficaz no auxílio ao tratamento do paciente com SARA, contribuindo para a melhora da oxigenação pulmonar dos pacientes e diminuindo os efeitos que a hipoxemia pode causar.

Apesar das complicações que a posição prona pode causar, ainda assim, esse método se torna uma opção muito utilizada nos dias atuais.

BIBLIOGRAFIA

1. BARBIERI, R. **Cuidados emergenciais**. São Paulo: Rideel, p. 281, 2002.
2. BORGES, J.B.; AMATO, M.; VICTORINO, J. SARA: Fisiopatologia e estratégia ventilatória. IN: SARMENTO, G. J. V. **Fisioterapia respiratória no paciente crítico: rotinas clínicas**. 1. ed. São Paulo: Manole, p. 159-163, 2005.
3. CONTRAN, R. S.; KUMAR, V; COLLINS, T. **Patologia estrutural e funcional**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 629-630, 2000.
4. COSTA, D. C.; ROCHA, E.; RIBEIRO, T. F.. Associação das manobras de recrutamento alveolar posição prona na síndrome do desconforto respiratório agudo. **Rev Bras Ter Intensiva**. v. 21, n. 2, p. 197-203, maio 2009
5. DAVID, C. M. **Ventilação mecânica da fisiologia à prática clínica**. Rio de Janeiro: Revinter, p. 471-484, 2001.
6. DUGAS, B. W. **Enfermagem prática**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, p. 325, 1983.
7. FRANCO, G. R. R. M. et al. Proposta de sistematização para colocação do paciente crítico na posição prona. *Acta Paul Enf. São Paulo*, v. 13, n. especial parte II, p. 245-247, 2000.
8. GAINNIER, M. et al. Prone position and positive end-expiratory pressure in acute respiratory distress syndrome. **Crit Care Med**. v. 31, n. 12. p. 2719-2726, dez. 2003.

9. GATTINONI, L, et al. Body position changes redistribute lung computed-tomographic density in patients with acute respiratory failure. **Anesthesiology**. v. 74, n. 1, p. 15-23, jan. 1991.
10. GATTINONI, L.; PELOSI P.; BRAZZI, L. Prone position in acute respiratory distress syndrome. **EurRespir J**. v. 20, n. 4, p. 1071-1028, out. 2002.
11. HORIKAWA, F. Y. Posição prona na síndrome da angústia respiratória aguda. **Fisioterapia Especialidades**. v. 1, n. 1, p. 36-43, out./dez. 2007.
12. L'HER, E. et al. A prospective survey of early 12-h prone positioning effects in patients with the acute respiratory distress syndrome. **Intensive Care Medicine**. v. 28, n. 5, p. 570-575, 2002.
13. MARCHETTI, V. A. R.; ZANEI, S. S. V.; WHITAKER, I. Y. Posição Prona: Implicações para a Assistência de Enfermagem. **Acta Paulista Enfermagem**. São Paulo. v. 13, n. especial parte II, p. 238-244. 2000.
14. NETTINA, S. M. **Prática de Enfermagem**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 264-266, 2003.
15. OVALLE, C. C. I. S. Diferentes respostas clínicas com a posição prona na Síndrome da Angústia Respiratória Aguda. Relato de caso. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**. V. 16, n. 4, out./dez. 2004.
16. PAIVA, K. C. A.; BEPPU, O. S. Posição prona. **J. Bras. Pneumologia**. V. 31. N. 4, p. 332-340, 2005.
17. PELOSI, P., et al. Effects of prone position on respiratory mechanics and gas exchange during acute lung injury. **Am J RespirCrit Care Med**. v.157, n. 2, p. 387-393, fev. 1998.
18. ROTTA, A. T.; KUNRATH, C. L. B.; WIRYAWAN, B. Management of the acute respiratory distress syndrome. **J. Pediatrics**. v.79, suppl.2, p. 149-160, 2003.
19. RUBIN, E. et al. **Patologia bases clinico patológicas da medicina**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 619-622, 2006.
20. SMELTZER, S. C.; BARE B. G. **Tratado de Enfermagem Médico-Cirúrgica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. v. 1. p. 574-578, 2005.
21. STOCKER, R. et al. Prone Positioning and Low-Volume Pressure-Limited Ventilation Improve Survival in Patients With Severe ARDS. **American College of Chest Physicians**. v. 111, n. 4, p. 1008-1017, abr. 1997.
22. VIEILLARD-BARON,A. et al. Prone position improves mechanics and alveolar ventilation in acute respiratory distress syndrome. **Intensive Care Med**. v. 31, n. 12, p. 220-226, fev. 2005.

APENDICITE NA GESTAÇÃO

APPENDICITIS IN PREGNANCY

FELIPE DIAS CALDAS DA SILVA. Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade Ingá.

MAIKY JOSÉ DE OLIVEIRA. Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade Ingá.

EDSON MIGUEL ARPINI. Mestre. Professor Assistente e Coordenador Pedagógico da Faculdade Ingá.

AISSAR EDUARDO NASSIF Doutor em Clínica Cirúrgica pela UFPR. Professor Adjunto Faculdade Ingá. Coordenador da Residência Médica em Cirurgia Geral- Hospital Santa Rita.

Endereço para correspondência: Aissar Eduardo Nassif. Rua Neo Alves Martins, 3164 CEP 87013-100, Maringá-PR E-mail: aenassif@gmail.com

RESUMO

A apendicite aguda é a causa mais comum de emergência cirúrgica não-obstétrica na gestação. Sua incidência varia de 1: 2000 a 1: 6000 gestações, sendo mais freqüente no segundo trimestre de gestação, com prevalência na faixa etária de 20 a 25 anos. Apesar dos avanços da medicina, o diagnóstico da apendicite aguda em gestantes continua sendo clínico, porém, o mesmo é dificultado pelas inúmeras alterações fisiológicas atribuídos ao estado gravídico. O ultra-som apresenta taxas de sensibilidade e especificidade elevadas para diagnóstico. A intervenção cirúrgica deve ser realizada assim que o diagnóstico for considerado, podendo ser realizado tanto por laparotomia como por videolaparoscopia.

PALAVRAS-CHAVE: Apendicite aguda; Apendicite na gestação; Laparoscopia e gravidez.

ABSTRACT

Acute appendicitis is the most common cause of non-obstetric surgical emergency during pregnancy. Its incidence varies from 1:2000 to 1:6000 pregnancies were more frequent during the second trimester of pregnancy, with prevalence ranging in age from 20 to 25 years. Despite advances in medicine, the diagnosis of acute appendicitis in pregnant women remains clinical, but it is hampered by numerous physiological changes attributed to pregnancy status. Ultrasonography has rates of high sensitivity and specificity for diagnosis. Surgical intervention should be undertaken once the diagnosis is considered and can be accomplished either by laparotomy or by laparoscopy.

KEYWORDS: Acute appendicitis, appendicitis in pregnancy, Laparoscopy and pregnancy

INTRODUÇÃO

É uma patologia que pode ocorrer durante a gravidez, constituindo uma emergência cirúrgica em virtude de sua evolução rápida e complicações materno-fetais. Sua incidência é maior no segundo trimestre de gestação. Foi descrita pela primeira vez por Hancock et al. em 1848, após a drenagem de um abscesso apendicular em uma paciente grávida (MORALES *et. al*, 2002).

Apesar dos avanços da medicina, o diagnóstico continua sendo eminentemente clínico, porém, o mesmo é dificultado pelas alterações fisiológicas decorrentes do estado gravídico. A videolaparoscopia pode ser usada com êxito no primeiro e segundo trimestre de gestação, parecendo não aumentar as taxas de morbi-mortalidade materno-fetal. No terceiro trimestre, a realização da apendicectomia laparoscópica é muito difícil pelo tamanho do útero, sendo melhor a técnica convencional.

Epidemiologia

A freqüência de procedimentos cirúrgicos não obstétricos durante a gravidez é baixa, aproximadamente 2 por 1000 casos (RAMALHO& PÁDUA, 2001), respondendo por cerca de 75% de todas as emergências cirúrgicas da gravidez (MORALES, 2002). A incidência de apendicite aguda na gravidez varia de 1: 2000 a 1: 6000 gestações.

Morales *et. al.*, (2002) demonstrou uma incidência de 1: 1500 gestações, com uma idade média de 21,7 anos. Cerca de 50% das mulheres apresentaram apendicite no primeiro trimestre de gestação e 50% no segundo trimestre. Já para Ramalho & Pádua (2001), Bigot & Bigot (2008), Figueiredo & Corso (2002), Gurgel *et. Al.* (1998) e Butte et al. (2006) a incidência foi maior no segundo trimestre de gestação (Gráfico 1), sendo a idade variou entre 23 a 29 anos. Com relação a paridade, a maior freqüência foi nas nulíparas (GURGEL *et. al*, 1998).

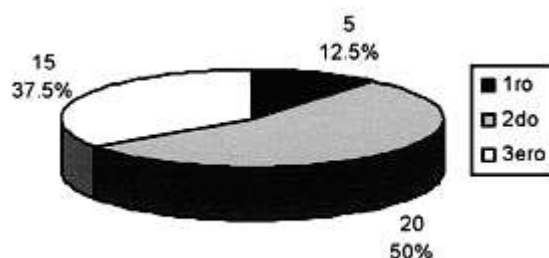


Figura1. Distribuição de apendicite aguda, de acordo com trimestre da gravidez. (BUTTE *et. al.*, 2006)

Na gestação, a apendicite cursa com taxas de mortalidade global de até 2%, podendo chegar a 8% no terceiro trimestre de gestação. A mortalidade fetal global é de 10 a 20%, sendo maior quando há peritonite. (GAMA *et. al.*, 2008).

Manifestações Clínicas

Com freqüência os sinais e sintomas ocasionados pelo quadro de apendicite são atribuídos as mudanças próprias da gravidez, dificultando com isso o diagnóstico.

São comuns queixas como: náuseas, vômitos, desconforto abdominal e alterações urinárias. A anorexia, que está presente na grande maioria das pacientes não-grávidas, ocorre em cerca de apenas um terço dos casos na gestação. A dor abdominal é um aspecto constante e é referida na fossa ilíaca direita ou no hemi abdome direito (GAMA *et al.*, 2008). A febre não é um sinal característico (BIGOT & BIGOT, 2008).

Gurgel *et. al.*, (1998) demonstrou que a dor, sintoma principal da apendicite, esteve presente em 92,3% das pacientes. De início era localizada (na pelve, mesogástrio, fossa ilíaca e flanco direitos), expandindo-se com o evoluir da doença por todo o abdome e associando-se à presença de sinais de irritação peritoneal (Blumberg e Rovsig), acrescidos de náuseas e vômitos. Para Butte *et. al.*, (2006) em seu estudo retrospectivo com 46 gestantes submetidas a uma apendicectomia, o principal sintoma cínico presente nas 46 pacientes foi a dor abdominal. Com migração clássica 31 pacientes. E sinais de irritação peritoneal em 34 pacientes. A (Tabela 1) resume as características clínicas de 40 pacientes com apendicite aguda.

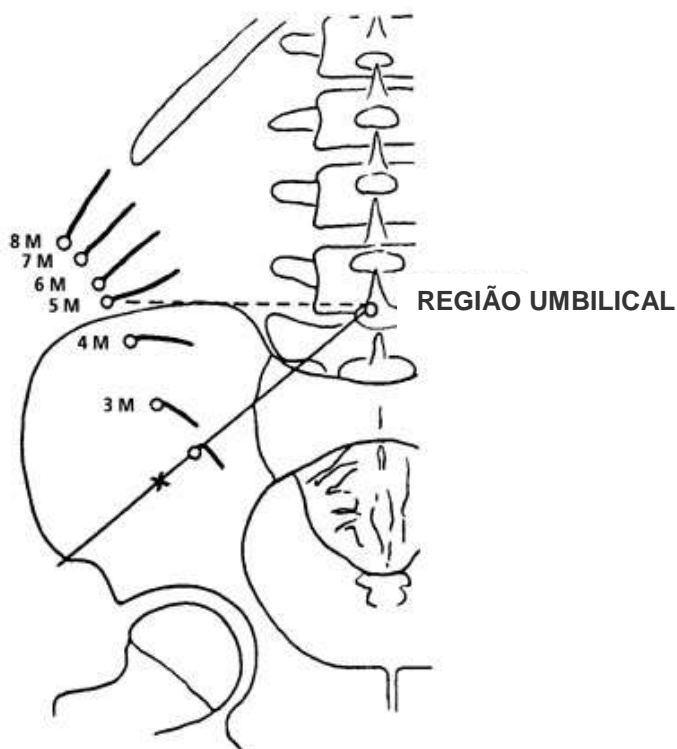


Figura 2. Localização do apêndice vermiforme. De acordo com a idade gestacional (BUTTE *et. al.*, 2006).

Quando ocorre durante gravidez inicial o quadro clínico não difere de uma apendicite em mulher não-grávida: dor abdominal localizada no mesogástrio ou no quadrante abdominal inferior direito e reação de parede, acompanhada de náuseas e vômitos. À medida que a gravidez evolui a dor aparece com uma localização mais imprecisa e difusa, sempre mais intensa na fossa ilíaca direita ou no flanco direito (GURGEL *et. al.*, 1998). Moore & Gama (2008) e Butte *et. al.*, (2006) demonstram que o crescimento uterino no decorrer da gestação modifica a topografia das vísceras abdominais determinando um deslocamento cefálico do apêndice (figura 1), e causando distensão da parede anterior, dificultando a interpretação dos sinais e sintomas. Já para (RICHARDS & DAYA, 1989) não há diferença entre os sintomas em mulheres grávidas e não-grávidas.

Tabela 1. Características clínicas em pacientes com apendicite aguda confirmada.

Quadro clínico	N	%
Dor abdominal migratória	30	75,0
Irritação peritoneal	29	72,5
Náuseas e vômitos	25	62,5
Febre	17	42,5
Sintomas urinários	8	20,0
Diarréia	7	17,5

Fonte: BUTTE *et. al.*, 2006

Diagnóstico

A dificuldade e o atraso no diagnóstico devem-se pela confusão com os sinais e sintomas atribuídos ao estado gravídico. Além disso, o crescimento uterino modifica a topografia das vísceras abdominais determinando, por exemplo, um deslocamento cefálico do apêndice e causando distensão da parede anterior, o que dificulta a interpretação dos sintomas e sinais (GAMA *et. al.*, 2008). Figueiredo & Corso (2002) afirmam que como consequência do crescimento uterino, o ceco é deslocado para cima e para o lado direito, e assim o epíplon teria maior dificuldade em bloquear o apêndice inflamado, o que poderia explicar a maior incidência de perfuração apendicular na gestante.

De acordo com Bigot & Bigot (2008) o diagnóstico de apendicite aguda é eminentemente clínico na população em geral, e os exames laboratoriais e de imagem tem uma importância secundária

A contagem de leucócitos aumenta um pouco mais em relação aos níveis já elevados na gravidez, tornando difícil estabelecer o aumento real causado pela enfermidade. O aumento na leucometria absoluta só tem valor diagnóstico quando acompanhado de desvio à esquerda, diminuição ou ausência de eosinófilos e presença de granulações tóxicas (GURGEL *et. al.*, 1998).

Em 20% das mulheres grávidas pode ser identificado piúria no exame de urocultura devido à proximidade do ureter retroperitoneal na segunda metade da gestação (BIGOT & BIGOT, 2008).

O emprego da ultra-sonografia para o diagnóstico de apendicite aguda apresenta taxas de sensibilidade e especificidade elevadas, principalmente no segundo e terceiro trimestres gestacionais (FIGUEIREDO & CORSO, 2002). Para Gurgel *et. al.*, (1998). A ultra-sonografia é o exame complementar mais importante, por ser capaz de, em algumas vezes, revelar o apêndice edemaciado, com paredes espessadas com fecalitos no seu interior ou o bloqueio de alças e de epíplon na região do apêndice. Pode ainda rastrear coleções abdominais, o que orienta o tipo de abordagem a ser feita.

A realização de exame radiológico convencional é contra-indicada durante a gravidez devido à possibilidade de indução de malformações fetais, sendo este risco maior no primeiro trimestre (FIGUEIREDO & CORSO, 2002).

Diagnóstico Diferencial

De acordo com Bigot & Bigot (2008) o diagnóstico diferencial se amplia pelas complicações da própria gestação e modificações do quadro clínico, alterações anatômicas e fisiológicas decorrente da gestação. O diagnóstico diferencial mais freqüente é a pielonefrite, seguido por ruptura do corpo lúteo, torção anexial, gravidez ectópica, descolamento de placenta, trabalho de parto prematuro, salpingites, neoplasias, diverticulites e parasitoses intestinais.

Tratamento cirúrgico

A intervenção cirúrgica deve ser realizada assim que o diagnóstico for considerado, evitando as complicações decorrentes da demora no tratamento. A intervenção pode ser realizada tanto por laparotomia como por videolaparoscopia (GAMA *et. al.*, 2008).

Gurgel *et. al.* (1998) demonstrou que a técnica de incisão transversa de Rock-Davis foi à de eleição, por apresentar vantagens estéticas e pode ser ampliada nos casos de deslocamento do apêndice provocado pelo crescimento uterino. Além disso, foi instituído cefalosporinas de primeira geração como antibioticoterapia pré-operatória.

O procedimento laparoscópico é uma técnica cada vez mais empregada, tendo como vantagem: menor dor pós-operatório, menor incidência de íleo paralítico, ausência de limitação do campo operatório, permite uma exploração mais extensa do abdome para identificar o sitio do apêndice e de líquido peritoneal, assim como menor possibilidade de hérnia incisional, menor manipulação transoperatória do útero e menor tempo de internação hospitalar (BIGOT & BIGOT, 2008). A videolaparoscopia também pode trazer outros benefícios a essas pacientes, salientando-se o decréscimo da taxa de nascimentos pré-termo devido à menor manipulação do útero gravídico, menor depressão fetal secundária à diminuição do uso de narcóticos. Entretanto, a possibilidade de acidose fetal devido absorção de CO₂, potencial diminuição do aporte sanguíneo arterial ao útero causado pelo aumento da pressão intra-abdominal e a hipotensão fetal são situações preocupantes, e permanecem em estudo (FIGUEIREDO & CORSO, 2002). É bem estabelecido que o aumento da pressão intra-abdominal, associado ao pneumo-peritônio, pode levar à diminuição do retorno venoso. O feto é extremamente sensível à estabilidade cardiopulmonar materna, e a causa primária de morte fetal é hipotensão e/ou hipóxia. Na tentativa de não prejudicar o retorno venoso da veia cava inferior, a gestante deve ser colocada em decúbito dorsal com rotação de 30 graus à

esquerda para realização da cirurgia. A monitorização fetal transoperatória deve ser empregada quando há sinais de sofrimento do feto (FIGUEIREDO & CORSO, 2002).

Ramalho & Pádua (2001) realizaram uma análise retrospectiva durante o período de 1998 a 2000. Durante este período oito intervenções cirúrgicas por patologias abdominais foram realizadas durante a gravidez, todas por acesso laparoscópico. As pacientes foram submetidas à cirurgia sob anestesia geral com intubação endotraqueal, colocadas em posição de litotomia modificada. A mesa cirúrgica levemente desviada para a esquerda, o que além de melhorar o campo cirúrgico desloca o útero de cima da veia cava inferior. Foram passadas sondas nasogástrica e vesical. Após incisão transversa supra umbilical de 1 cm de comprimento foi passado o primeiro trocarte de 10 mm sob visão direta (técnica de Hasson). A seguir, realizado o pneumoperitônio lento e progressivo com CO₂, mantendo-se o insuflador com pressão máxima de 10 mm Hg. Introdução do laparoscópio de 30°C acoplado à microcâmera. A cavidade abdominal foi inspecionada. Os outros trocartes de 10 mm e 5 mm foram colocados sob visão direta tendo-se em conta o volume uterino, a localização e o tipo de patologia apresentada. As peças operatórias foram retiradas em dedos de luvas ou bags através dos trocartes de 10 mm da parede abdominal. Ao fim de cada intervenção as goteiras parieto cólicas foram lavadas exaustivamente, assim como, se necessário, toda a cavidade peritoneal. Os pós-operatórios foram simples, a duração média de internação 48 horas. Nas pacientes com peritonite, o íleo pós-operatório foi mais prolongado o que exigiu um período de internação de quatro dias. Durante o período pós-operatório imediato, nenhuma complicação fetal sobreveio e as pacientes tiveram uma gravidez de evolução normal até o terceiro trimestre. Os nascimentos tiveram lugar em média ao término de 38 semana de gestação (38-40), com peso variando entre 2860–3500g e o exame pediátrico foi normal para todos os recém-nascidos.

A apendicectomia laparoscópica pode ser usada com êxito no primeiro e segundo trimestres de gravidez e parece não aumentar as taxas de morbidade e mortalidade maternal e fetal. No terceiro trimestre, a realização de apendicectomia por via laparoscópica é muito difícil pelo tamanho do útero, sendo melhor a via aberta (Ruedi *et. al.*, 2009).

Complicações

De acordo com os resultados de Butte *et. al.*, (2006), treze pacientes (28,3%) apresentaram uma ou mais complicações no pós operatório (tabela 2).

Tabela 2. Complicações pós-operatórias

Complicação	N	%
Morbidade cirúrgica		
Infecção da ferida	7	15,2*
Evisceração	2	4,4
Íleo paralítico	1	2,2
Morbidade Médica		
Pneumonia	3	6,5*
Insuficiência respiratória	1	2,2

* 2 complicações na mesma paciente (BUTTE *et. al.*, 2006)

A mais comum foi infecção da ferida em sete (15,2%) dos casos. Uma paciente com peritonite evoluiu com insuficiência respiratória grave, necessitando de ventilação mecânica. Em sete (15,2%) pacientes, a gravidez foi complicada com o parto prematuro. Em uma destas pacientes ocorreu morte fetal (2,2%). Não houve mortalidade materna.

Prognóstico

A mortalidade materna é rara. A mortalidade fetal varia de 3 a 5% na apendicite não perfurada, e 36% na apendicite perfurada (BIGOT & BIGOT, 2008).

REFLEXÕES

A apendicite aguda na gestação continua sendo a principal causa de cirurgia abdominal de emergência não-obstétrica, cujas modificações decorrentes da gestação determinam o diagnóstico tardio, bem como elevação dos índices de complicações. A suspeição e o exame clínico seriados são as maiores armas dos médicos para o diagnóstico precoce e evolução satisfatória.

BIBLIOGRAFIA

1. AL-MULHIM, A.A. Acute appendicitis in pregnancy. Condições cirúrgicas na gravidez. In: HACKER, N.F.; MOORE, J.G. **Fundamentos de Ginecologia e Obstetrícia**. 1ª ed. Porto Alegre: Ed. Artes Médicas, 1984.
2. RICHARDS, C.; DAYA, S. Diagnosis of acute appendicitis in pregnancy. **Can J Surg**, v.32, p.358-60, 1989.
3. MORALES, R. A. G. et al. Apendicitis aguda durante el embarazo. **Rev Cub Obst Gin**, v.28, n.1, p.56-8, 2002.
4. BIGOT, G. S., BIGOT, M. A. S. Apendicitis aguda y embarazo. **Rev Med Costa Rica y Centroamerica**, v. 586, p. 361-364, 2008.
5. BUTTE, J. M. et al. Apendicectomía en la embarazada. Experiencia en un hospital público chileno. **Rev Med Chile**, v.134, n. 2, p.145-151, 2006.
6. RAMALHO, C. M. S. E.; PADUA, A. **Colecistectomias e apendicectomias videolaparoscópica no curso do segundo e terceiro trimestre de gestação**. Disponível em: <<http://www.sobracil.org.br/revista/numero7/artigo01.htm>>. Acesso em 10 de setembro de 2010.
7. GURGEL, E. F. et al. Apendicite aguda no ciclo gravídico-puerperal : Um estudo de 13 casos. **Ver Bra Gin Obst**, v. 20, n. 4, p. 187-192, 1998.
8. FIGUEIREDO, F. A. S.; CORSO, C. A. Apendicectomia laparoscópica na gestante. **Rev Col Bras Cir**, v.29, n.5, p.284-287, 2002.
9. STEINMAN, D.; STEINMAN, M. Afecções cirúrgicas no ciclo gravídico puerperal. In: RODRIGUES, J. J. G.; MACHADO, M. C. C.; RASSLAN, S. **Clínica cirúrgica**. 2ª ed, São Paulo: Ed. Manole, 2008.
10. RÜEDI, T. P. Apendicite. In: COELHO, J. C. U. **Manual de clínica cirúrgica: cirurgia geral e especialidades**. 2. ed., v. 1, p. 1066. São Paulo: Editora Atheneu, 2009.

ADENOCARCINOMA PROSTÁTICO – REVISÃO DE LITERATURA*PROSTATIC ADENOCARCINOMA-LITERATURE REVIEW*

CAMILA COLOMBARI MEDEIROS. Acadêmica do curso de graduação em Medicina da Faculdade INGÁ.

LORENA BORGES CAMPOS. Acadêmica do curso de graduação em Medicina da Faculdade INGÁ.

AISSAR EDUARDO NASSIF. Médico, Professor Adjunto do Curso de Medicina da Faculdade Ingá. Mestre e Doutor em Clínica Cirúrgica pela UFPR. Coordenador da Residência Médica em Cirurgia Geral- Hospital Santa Rita.

Endereço para correspondência: Aissar Eduardo Nassif. Rua Neo Alves Martins, 3164. CEP 87013-100, Maringá - PR. E-mail: aenassif@gmail.com

RESUMO

O câncer de próstata é um problema de saúde pública, com aumento crescente e, que afeta principalmente homens acima de 50 anos de idade. O diagnóstico é feito através da combinação entre o toque retal e nível sérico de PSA sérico. O diagnóstico precoce através da biópsia aumenta a chance de cura e melhora o prognóstico.

PALAVRAS-CHAVE: Próstata, Cancer.

ABSTRACT

Prostate cancer is a public health problem, and with increasing, which affects mainly men over 50 years of age. The diagnosis is made by combining the digital rectal examination and serum PSA. Early diagnosis by biopsy increases the chance of cure and improves the prognosis

KEYWORDS: Prostate, Cancer

INTRODUÇÃO

Segundo Coelho (2009), no adulto normal, a próstata pesa aproximadamente 18 g, mede 3 cm de comprimento, 4 cm de largura e 2 cm de profundidade e é transversa em relação à uretra. Ela é um órgão retroperitoneal que circunda o colo vesical e a uretra, e é desprovida de uma cápsula distinta. A próstata possui face anterior, posterior e lateral, com um ápice estreito inferiormente e uma base larga superiormente, que é contínua à bexiga. É composta de aproximadamente 70% dos elementos glandulares e 30% de estroma fibromuscular. O estroma é contínuo com a cápsula e é composto de colágeno e abundante musculatura lisa, rica em receptores alfa-adrenérgico.

Os elementos glandulares da próstata estão divididos em zonas, conforme a localização de seus ductos em relação à uretra, as diferentes lesões patológicas e, em alguns casos, a origem embrionária: as zonas periférica, central e transicional e a região do estroma fibromuscular anterior.

A próstata cresce pouco até a puberdade, quando passa a sofrer influências importantes de hormônios masculinos (testosterona/ diidrotestosterona). Estima-se que, a partir dos 31 anos, ela passa a crescer 0,4 g por ano. O crescimento normal da próstata relaciona-se com o avanço da idade do homem. Entretanto, em caso de **adenocarcinoma prostático** (mais conhecido por câncer da próstata), esse crescimento se torna acelerado e a próstata pode atingir volumes de 60g a 100g, necessitando de tratamento cirúrgico.

A glândula prostática tem uma disposição anatômica que a torna estrategicamente perigosa dentro do sistema urinário, pois seu crescimento exagerado (hiperplasia) afeta o diâmetro da uretra, dificultando a passagem da urina e o próprio funcionamento da bexiga, podendo também causar alterações renais importantes.

Segundo Nassif (2009), o câncer de próstata é a neoplasia maligna visceral mais comum no homem excetuando-se os tumores cutâneos e, a incidência tende a crescer nas próximas décadas com o aumento da expectativa de vida. O risco de desenvolvimento da doença durante a vida é de 17,6% para homens brancos e de 20,6% para homens negros. Aproximadamente 543 mil casos novos são diagnosticados por ano no mundo. Nos EUA, 234.460 casos foram diagnosticados em 2006, com 27.350 óbitos relacionados, sendo a segunda neoplasia em causa de morte no sexo masculino (NASSIF & TAMBARA FILHO, 2009).

Para Paiva et al. (2010), a magnitude do câncer de próstata é refletida pelas estatísticas publicadas pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA). Nestas, o número de casos novos estimados para o Brasil em 2005 foi de 46.330, representando um risco estimado de 5.1 casos para 100.000 habitantes, além de ser o tipo de câncer mais frequente em todas as regiões do Brasil. No que se refere à mortalidade, embora com taxas crescentes, é relativamente baixa, o que reflete o bom prognóstico da doença (BRASIL, 2004; BRASIL, 2009).

Segundo Brasil (2009), no Brasil, as estimativas, para o ano de 2010, serão válidas também para o ano de 2011, e apontam para a ocorrência de 489.270 casos novos de câncer. Os tipos mais incidentes, à exceção do câncer de pele do tipo não melanoma, serão os cânceres de próstata e de pulmão no sexo masculino e os cânceres de mama e do colo do útero no sexo feminino, acompanhando o mesmo perfil da magnitude observada para a América Latina. Em 2010, são esperados 236.240 casos novos para o sexo masculino e 253.030 para sexo feminino. Estima-se que o câncer de pele do tipo não melanoma (114 mil casos novos) será o mais incidente na população brasileira, seguido pelos tumores de próstata (52 mil), mama feminina (49 mil), cólon e reto (28 mil), pulmão (28 mil), estômago (21 mil) e colo do útero (18 mil).

Segundo Brasil (2010), a distribuição dos casos novos de câncer segundo localização primária mostra-se heterogênea entre Estados e capitais do país; o que fica em evidência ao observar-se a representação espacial das diferentes taxas brutas de incidência. As regiões Sul e Sudeste, de maneira geral, apresentam as maiores taxas, enquanto que as regiões Norte e Nordeste mostram as menores taxas. As taxas da região Centro-Oeste apresentam um padrão intermediário.

Apesar da expansão dos conhecimentos epidemiológicos e biomoleculares do câncer de próstata, não se pode prever quais pacientes irão desenvolver doença clinicamente significativa e quais permanecerão com tumor confinado ao órgão. Este mesmo autor descreve que o câncer de próstata, em suas fases iniciais, é doença curável através de procedimentos cirúrgicos, radioterapia e outros métodos. Em casos selecionados pode-se optar pela vigilância clínica (NASSIF & TAMBARA FILHO, 2010). As eventuais recorrências tardias sugerem sub-estadiamento ou a tendência precoce de metastatizar. Baseado nestas evidências, associado à alta incidência desta doença, justificam-se esforços na

busca do aperfeiçoamento de métodos de detecção precoce e de marcadores prognósticos, com a conseqüente melhora no planejamento terapêutico (NASSIF, 2009).

Este estudo objetiva-se em revisar sobre este tipo de neoplasia, salientando seus fatores diagnósticos e prognósticos.

ETIOLOGIA

Pouco se conhece sobre a etiologia do câncer prostático (CARVALHO-SALLES & TABAJARA, 1999). Diversos fatores de risco, como: idade, raça, história familiar, níveis hormonais e influências ambientais são suspeitos de ter uma participação (ROBBINS & COTRAN, 2005).

Assim como em outros cânceres, a idade é um marcador de risco importante, ganhando um significado especial no câncer da próstata, uma vez que tanto a incidência como a mortalidade aumentam exponencialmente após a idade de 50 anos (BRASIL, 2004).

O câncer de próstata é raro antes dos 40 anos, mas sua incidência dobra a cada década subsequente e aumenta exponencialmente após os 50 anos de idade, portanto à medida que a expectativa de vida aumenta, passa a tornar-se mais importante no quadro da mortalidade entre homens (GONÇALVES *et al.*, 2008).

História familiar de pai ou irmão com câncer da próstata com início precoce é outro marcador de importância, podendo aumentar o risco em 3 a 10 vezes em relação à população em geral e podendo refletir tanto características herdadas quanto estilos de vida compartilhados entre os membros da família (BRASIL, 2004).

Estudos efetuados em autópsias registraram aumento progressivo com a idade: sendo infrequente abaixo dos 50 anos, com uma prevalência de 29% dos 50 aos 60 anos, aumentando progressivamente de década para década de tal forma que atinge valores de 40% nos septagenários e 67% nos octagenários. Interessantemente estas prevalências histológicas são relativamente uniformes tanto entre etnias como relativamente aos locais geográficos de residência, absolutamente ao contrário do que acontece com a incidência clínica. Assim, parece existir um carcinoma da próstata “latente”, muito frequente e variando de uma forma exponencial com a idade, independentemente de outros fatores (REIS *et al.*, 2006).

A incidência de câncer de próstata entre a raça afro-americana é quase o dobro da observada entre americanos brancos, e como é diagnosticado nos afro-americanos num estágio mais avançado a sobrevida específica destes é inferior (GOLDMAN & AUSIELLO, 2005; PAIVA *et al.*, 2010).

Acredita-se que os andrógenos participem na patogênese do câncer de próstata. O suporte para esta tese geral reside na inibição destes tumores que pode ser alcançada com a orquiectomia (VILAR GONZALEZ *et al.*, 2009) Células epiteliais neoplásicas, da mesma forma que suas correspondentes normais, possuem receptores de androgênios. Entretanto, não foram descobertas alterações consistentes significativas nos níveis ou metabolismo da testosterona em muitos estudos. Parece mais provável, portanto, que o papel dos hormônios nesta malignidade seja essencialmente permissivo porque são necessários androgênios para a manutenção do epitélio prostático (MOTTA *et al.*, 2009) Mutações no gene do receptor de androgênios (*AR*) foram relatadas somente em uma minoria dos cânceres de próstata. Entretanto, a amplificação do gene *AR* também pode influenciar a sensibilidade a androgênios do epitélio prostático (ROBBINS & COTRAN, 2005).

Contudo, a epidemiologia do câncer de próstata dá algumas indicações de que sua etiologia é provavelmente não apenas genética, mas também ambiental.

A tendência para o aumento da incidência desta doença entre pessoas que apresentam uma baixa taxa de incidência quando migram para locais de alta incidência é compatível com a participação de influências ambientais. Há muitos fatores ambientais candidatos, mas nenhum deles provou ser causativos (ROBBINS & COTRAN, 2005).

Para Brasil (2004), a influência que a dieta pode exercer sobre a gênese do câncer ainda é incerta, não sendo conhecidos os exatos componentes ou mecanismos através dos quais ela poderia estar influenciando no desenvolvimento do câncer da próstata. As evidências são, no entanto, convincentes que uma dieta rica em frutas, verduras, legumes, grãos e cereais integrais, e pobre em gordura, principalmente as de origem animal, não só ajuda a diminuir o risco de câncer, como também o risco de outras doenças crônicas não transmissíveis.

Tem sido apontada uma relação positiva entre o alto consumo energético total e ingestão de carne vermelha, gorduras e leite e o risco de câncer da próstata. Por outro lado, o consumo de frutas, vegetais ricos em carotenóides (como o tomate e a cenoura) e leguminosas (como feijões, ervilhas e soja) tem sido associado a um efeito protetor. Além desses, alguns componentes naturais dos alimentos, como as vitaminas (A, D e E) e minerais (selênio), também parecem desempenhar um papel protetor. Já outras substâncias geradas durante o preparo de alguns alimentos, como as aminas heterocíclicas e hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, têm sido consideradas como componentes da dieta que poderiam aumentar o risco de câncer da próstata (BRASIL, 2009).

Outros fatores cujas associações com câncer da próstata foram detectadas em alguns estudos incluem o “fator de crescimento análogo à insulina” (insulin-like growth factor), consumo excessivo de álcool, tabagismo e a vasectomia (BRASIL, 2004).

Segundo Reis *et al.*, (2006), postula-se então que estes fatores de risco seriam de alguma forma responsáveis pela passagem deste estado “latente” a um estado de agressividade clínica, transformando um **carcinoma da próstata “incidental”** num **carcinoma da próstata “cl clinicamente significativo”**. Por outro lado, apesar de todos os progressos, apenas 55% dos tumores da próstata quando são diagnosticados se encontram clinicamente localizados. Ainda mais preocupante é o fato de, mesmo em séries recentes, se registra uma taxa de 30 a 45% de doentes inicialmente classificados como clinicamente localizados e em que, após exame histológico, se verifica a existência de extensão extracapsular da doença (MIRANDA *et al.*, 2004).

Em geral, sabe-se pouco sobre a maioria dos fatores estudados em relação ao câncer de próstata, já que os estudos epidemiológicos têm encontrado resultados inconsistentes.

MORFOLOGIA

Segundo Robbins & Cotran (2005), em aproximadamente 70% dos casos, o carcinoma da próstata surge na zona periférica da glândula, classificadamente em uma localização posterior, frequentemente palpável ao exame retal. Caracteristicamente, aos cortes da próstata, *o tecido neoplásico é áspero e firme, mas quando encrustado na substância prostática pode ser extremamente difícil de visualizar sendo mais aparente à palpação*. A disseminação do câncer de próstata ocorre por invasão local direta e através das correntes sanguínea e linfática. A extensão local envolve mais comumente as vesículas seminais e a base da bexiga urinária, o que pode resultar em obstrução ureteral. A disseminação hematogênica ocorre principalmente para os ossos, particularmente o esqueleto axial, mas algumas lesões se disseminam amplamente para as vísceras. Disseminação visceral maciça é uma exceção, e não a regra.

As metástases ósseas são tipicamente osteoblásticas. Os ossos mais comumente envolvidos, em ordem decrescente de frequência, são a coluna lombar, fêmur proximal, pelve, coluna torácica e costelas. A disseminação linfática ocorre inicialmente para os linfonodos obturados seguidos pelos linfonodos perivesicais, hipogástricos, ilíacos, pré-sacrais e paraórticos. A disseminação para linfonodos frequentemente precede a disseminação óssea (ROBBINS & COTRAN, 2005).

Histologicamente, a maioria das lesões é formada por adenocarcinomas que produzem padrões glandulares bem definidos e facilmente demonstráveis. As glândulas neoplásicas são comumente menores que as glândulas benignas e são revestidas por uma camada única

uniforme de epitélio cubóide ou colunar baixo. A membrana basal externa das células, típica das glândulas normais ou hiperplásicas, está ausente. O citoplasma das células tumorais varia de pálido a claro, conforme visto nas glândulas benignas, a uma aparência anfófila característica (LEITE *et al.*, 2005). Os núcleos são grandes e frequentemente contém um ou mais grandes nucléolos. Há alguma variação no tamanho e formato nuclear, mas em geral o pleomorfismo não é acentuado. Figuras mitóticas são extremamente incomuns. (ROBBINS & COTRAN, 2005).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O câncer de próstata precoce não causa sintomas. As manifestações clínicas mais comuns são aumento da frequência da micção, noctúria, urgência, demora para iniciar a micção e jato urinário fraco. Essas manifestações são lentamente progressivas durante vários anos. Esses sintomas não são específicos e outras doenças, como carcinoma da bexiga ou hiperplasia prostática benigna, também podem causá-los.

Retenção urinária é uma das complicações mais significativas. Infecção prostática, distensão vesical, administração excessiva de fluidos, consumo de álcool, atividade sexual, debilidade e restrição ao leito são mencionados como fatores precipitantes. Outras complicações da obstrução crônica da saída da bexiga são a insuficiência renal e o cálculo de bexiga (maioria de ácido úrico).

FISIOPATOLOGIA

A próstata é responsável em produzir 40% a 50% dos fluidos que constituem o sêmen ou esperma, tendo uma função biológica importante na fase reprodutora do homem, conferindo proteção e nutrientes fundamentais à sobrevivência dos espermatozoides.

À medida que o homem envelhece sua próstata vai aumentando de tamanho. Em razão deste aumento, é comum que a partir dos 50 anos os homens sintam o fluxo urinário mais lento e um pouco menos fácil de sair. Por isso, quando aumenta de volume, a próstata se transforma em uma verdadeira ameaça para o bem-estar do homem, pois começa a comprimir a uretra e a dificultar a passagem da urina (KOKENY *et al.*, 2001)

O câncer de próstata inicia quando as células glandulares secretoras de sêmen da próstata sofrem mutações e se transformam em células cancerosas. A região da próstata em que o adenocarcinoma é mais comum é a zona periférica. Inicialmente, pequenos agrupamentos de células cancerosas se mantêm confinados às glândulas prostáticas normais, uma condição conhecida como carcinoma *in situ* ou neoplasia intraepitelial prostática (NIP ou PIN). Embora não haja prova de que a NIP seja uma precursora do câncer, ela está intimamente relacionada ao câncer (CURY *et al.*, 2008).

Como todos os outros tecidos e órgãos do corpo, a próstata é composta por células, que normalmente se dividem e se reproduzem de forma ordenada e controlada. As taxas de divisão e de morte celular não estando mais equilibradas, leva ao surgimento de um tumor em crescimento. Após o evento transformador inicial, as próximas mutações de um grande número de genes, inclusive o gene p53 e o retinoblastoma, podem levar à progressão do tumor ou à formação de metástases. Ao se espalhar da sua localização original para outros órgãos, o novo tumor tem o mesmo tipo e o mesmo nome das células anormais do tumor primário.

Dessa maneira, a neoplasia se dissemina desde o seu estágio primário, formando tumores secundários em outros órgãos.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do câncer de próstata é feito através da combinação entre a anamnese, exame clínico e exames complementares.

Na anamnese é importante identificar os principais fatores de risco para o câncer de próstata, que incluem sexo (masculino), idade (maiores de 50 anos) e história familiar (parente de 1º grau com câncer prostático antes dos 60 anos), além das influências ambientais e alimentares, tais como o alto consumo energético, ingestão de carne vermelha, gorduras e leite (SANTOS-FILHO *et al.*, 2008).

No câncer de próstata pode haver aumento no tamanho da glândula ou endurecimento da mesma, até mesmo a presença de nódulos. Durante o exame de toque retal é possível detectar tais anormalidades, e, portanto, é fundamental para o diagnóstico precoce, estadiamento da doença, bem como para o seu tratamento. O toque retal é o teste mais utilizado, apesar de suas limitações, deixando 40 a 50% dos tumores fora do alcance (FEITOSA, 2008; FEITOSA *et al.*, 2009)

A dosagem do antígeno prostático específico (PSA) surgiu como teste promissor na detecção precoce do câncer de próstata, porém a relação custo-benefício deve ser cuidadosamente avaliada. Para o Instituto Nacional de Câncer (INCA), os valores limites normais são de até 4 ng/ml e quando estiver acima de 10 ng/ml, está indicado biópsia. Um nível de PSA maior que 20 ng/ml é altamente sugestivo de doença avançada e quando maior que 50 ng/ml, automaticamente é diagnosticado com doença metastática. É indicado fazer o exame após, no mínimo, 10 dias do toque retal, pois este exame estimula a produção do PSA, podendo dar resultados falsos-positivos (CALVETTE *et al.*, 2003).

Outra opção é o ultra-som transretal (TRUS), o qual além de orientar a biópsia da próstata, também pode ser útil na determinação do volume prostático e para avaliar a extensão da doença (KOKENY *et al.*, 2001)

O diagnóstico de certeza é feito pelo estudo histopatológico do tecido obtido pela biópsia da próstata, graduado pelo sistema de Gleason. A escala varia de 1 a 5, como o grau 1 sendo a menos agressiva. O escore total desta classificação varia de 2 a 10, e quanto mais baixo melhor o prognóstico. Gleason de 2 a 4 significa que o câncer provavelmente terá crescimento lento. Escores intermediários, entre 5 e 7, existe cerca de 50% de chance de o câncer disseminar-se para fora da próstata em 10 anos, afetando a sobrevida. E a pontuação da final da escala, entre 8 e 10, aumenta para 75% a chance de metástase (LEITE *et al.*, 2005).
(Figura 1)

Visto que o câncer de próstata faz metástase preferencialmente para região linfática e ossos, é importante solicitar cintilografia óssea e imagens pélvicas, tais quais, ultra-som, tomografia computadorizada ou ressonância magnética (KALLIS & GIGLIO, 2008).

PROGNÓSTICO

É difícil prever o prognóstico do câncer de próstata localizado, sendo que deve-se considerar a alta morbidade associada às opções de tratamento comumente utilizadas (GOMES *et al.*, 2008).

Os fatores prognósticos são divididos em três grupos distintos: essenciais, adicionais e promissores. Os essenciais são fundamentais para a tomada de decisão em relação ao tratamento, e atualmente os considerados são estadiamento, grau histológico (Gleason) e nível de PSA (CAMBRUZZI, 2010). Os adicionais permitem refinamentos na análise dos resultados, e incluem exames histológicos mais detalhados e volume tumoral. Já os promissores representam uma nova forma de entender a biologia tumoral, porém não são comumente utilizados (CORRÊA *et al.*, 2006).

Em um estudo realizado por Migowski & Silva (2010), obteve-se uma sobrevida específica por câncer de próstata de 88% em cinco anos e de 71% em dez anos. A

classificação de Gleason maior que 6, PSA maior que 40 ng/ml, estágio B2 e cor da pele branca foram marcadores independentes de pior prognóstico

O Escore Gleason, de 1 a 5

O escore Gleason se baseia nos exames patológicos das células da próstata. O escore 1, acima na descrição em preto e branco, é organizado. O cinco, no fundo, é o mais agressivo, menos organizado, e dedicado, apenas, a se multiplicar. O escore Gleason nos dá o nível mais freqüente numa amostra, seguido pelo segundo mais freqüente. Imagem do PCRI.

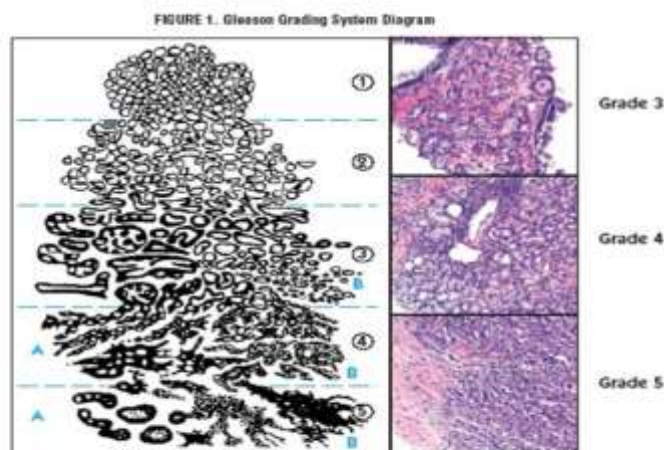


Figura 1. Quadro representativo da alteração histológica do câncer de próstata. Escala de Gleason.

Conforme Castanho & Barros (2007) se o câncer é localizado e se o paciente realizar uma prostatectomia radical, a sobrevida em 10 anos pode atingir 90%, sendo equivalente à da população normal. O índice de recorrência local após 5 anos é de 10% contra 40% da radioterapia.

TRATAMENTO

As modalidades para o tratamento do câncer de próstata dependem do estágio da doença, idade do indivíduo e a presença de outras condições clínicas. Em geral, se detectado precocemente, o tratamento usual envolve prostatectomia ou radioterapia. Tratamento por hormônio ou quimioterapia é o preferido para muitos casos avançados ou se o câncer se distribuir além da próstata (BRASIL, 2004).

A observação vigilante é uma opção frente à doença localizada, contudo deverá ser empregada apenas em pacientes acima de 75 anos, com expectativa de vida limitada e tumores de baixo grau histológico.

O procedimento considerado padrão-ouro para o tratamento é a prostatovesicuclectomia radical retropúbica, e cerca de 85% dos pacientes submetidos a este método não apresentam evidência de doença após cinco anos e 2/3 após 10 anos (EL HAYEK et al., 2007).

As complicações como incontinência urinária, disfunção erétil, estenose de uretra ou colovesical e lesão de reto, podem ser associadas com o tratamento cirúrgico (NASSIF & TAMBARA FILHO, 2009).

A radioterapia pode ser externa ou intersticial (braquiterapia). Sendo que a externa está indicada para tratamento de doença localizada ou para pacientes com contra-indicação cirúrgica. Já a braquiterapia está indicada para pacientes com bom prognóstico ou como forma complementar da externa para casos de pior prognóstico.

Na doença metastática a cura é improvável e o tratamento é baseado na supressão androgênica. Os mais utilizados são orquiectomia bilateral (padrão-ouro), análogos do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH), estrógenos ou antiandrógenos puros ou mistos (flutamida, ciproterona).

REFLEXÕES

Visto que o CP é uma doença com incidência crescente e um problema de saúde pública, é importante orientar a população quanto aos fatores de risco para desenvolver tal patologia e se possível, modificar as condições e hábitos de vida que possam ocasioná-lo.

Quanto mais precoce a doença for diagnosticada, maiores serão as chances de cura, além de permitir um tratamento menos agressivo e mutilante. A detecção precoce do CP poderia reduzir os altos custos decorrentes do tratamento do câncer em estágios avançados ou da doença metastática.

A classificação de Gleason, o toque retal e o valor de PSA possuem grande valor preditivo e devem ser utilizados tanto para diagnóstico, quanto para opção terapêutica e tratamento.

É necessário uma abordagem multidisciplinar e que se estabeleça uma boa relação médico-paciente para melhores resultados.

BIBLIOGRAFIA

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **TNM: classificação de tumores malignos**. 6. ed. ,Rio de Janeiro: INCA, 2004.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância – Estimativa 2008. **Câncer da próstata: consenso**. Rio de Janeiro: INCA, 2008.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer**. Rio de Janeiro: INCA, 2009.
4. BRASIL. Ministério da Saúde/ Secretaria de Atenção à Saúde/ Departamento de Regulação, Avaliação e Controle/Coordenação Geral de Sistemas de Informação. **Manual de bases técnicas da oncologia - SIA/SUS – Sistema de informações ambulatoriais**. 11ed. Brasília, Agosto, 2010.
5. CALVETE, A. C. et al. Avaliação da extensão da neoplasia em câncer da próstata: valor do PSA, da percentagem de fragmentos positivos e da escala de Gleason. **Rev Assoc Med Bras**, v.49, n. 3, p.250-4, 2003.
6. CAMBRUZZI, E. et al. Relação entre escore de Gleason e fatores prognósticos no adenocarcinoma acinar de próstata. **J Bras Patol Med Lab**, v.46, n.1, p. 61-68, 2010.
7. CARVALHO-SALLES, A. B.; TAJARA, E. H. Fatores hormonais e genéticos na próstata normal e neoplásica. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.43, n.3, p.504-5, 1999.
8. CASTANHO, M.J.P.; BARROS, L.C. Prognóstico de câncer de próstata: probabilidade e possibilidade. **Tend Mat Apl Comput**, v. 8, n.3, p. 371-379, 2007.
9. COELHO, J. **Manual de clínica cirúrgica: cirurgia geral e especialidades**. 1ª ed., v.2, São Paulo: Ed. Atheneu, 2009.
10. CORRÊA, L. A. et al. Câncer de próstata: fatores prognósticos. Sociedade Brasileira de Urologia. **Projeto diretrizes**, p. 11-24, 2006.
11. CURY, J.; COELHO, R.F.; SROUGI, M. Well-differentiated prostate cancer in core biopsy specimens may be associated with extraprostatic disease. **Sao Paulo Med J**, v.126, n. 2, p.119-22, 2008.
12. EL HAYEK, O.R. et al. Percutaneous prostate cryoablation as treatment for high-risk prostate cancer. **Clinics**, v.62, n.2, p.527-8, 2007.
13. FEITOSA, S. M. Análise comparativa dos histogramas de dose e volume entre planejamentos conformacionados e não-conformacionados em câncer de próstata. **Radiol Bras**, v.41, n.1, p.578-82, 2008.
14. FEITOSA, S.M. et al. Análise comparativa dos histogramas de dose e volume entre planejamentos tridimensionais conformados e convencionais não conformados na radioterapia do câncer de próstata. **Radiol Bras**, v. 42, n. 2, p.263-8, 2009.

15. FRANCA, C.A.S. et al. Definição de recidiva bioquímica após tratamento radioterápico do câncer de próstata localizado: revisão de literatura. **Rev Bras Cancerol**, v.54, n.1, p. 57-61, 2008.
16. GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. **Cecil: tratado de medicina interna**. 22 ed.,v. 2, Rio de Janeiro: Ed. Elsevier, 2005.
17. GOMES, R. et al. A prevenção do câncer de próstata: uma revisão da literatura. **Ciênc Saúde Coletiva**, v.13, n.1, p.340-9, 2008
18. GONÇALVES, I.R.; PADOVANI, C.; POPIM, R.C. Caracterização epidemiológica e demográfica de homens com câncer de próstata. **Ciênc Saúde Coletiva**, v.13, n.4, p.230-7, 2008.
19. KALIKS, R. A.; DEL GIGLIO, A. Management of advanced prostate cancer. **Rev Assoc Med Bra.**, v.54, n.2, p.178-82, 2008.
20. KOKENY, G. P. et al. Adenocarcinoma da próstata: a alteração hipoecogênica difusa da próstata é um achado ultra-sonográfico importante? **Radiol Bras**, v.34, n.4, p.47-52, 2001.
21. LEITE, K.R.M. et al. O padrão 4 de Gleason e o volume tumoral no prognóstico do carcinoma da próstata. **Rev Assoc Med Bras**, v.51, n.6, p.329-33, 2005.
22. MATEUS, W. E.; FERREIRA, U. Novos enfoques no tratamento do câncer prostático. **Prática hospitalar**, Ano VII, n.41, Set-Out, 2005.
23. MIGOWSKI, A.; SILVA, G. A. E. Sobrevida e fatores prognósticos de pacientes com câncer de próstata clinicamente localizado. **Rev. Saúde Pública**, v. 44, n. 2, p. 36-40, 2010.
24. MIRANDA, P.S.C. et al. Práticas de diagnóstico precoce de câncer de próstata entre professores da faculdade de medicina - UFMG. **Rev Assoc Med Bras**, v.50, n.3, p.208-14, 2004.
25. MOTTA, V. P. et al. Expressão da CASPASE-3 e CD-34 no adenocarcinoma de próstata. **Rev Col Bras Cir**, v.36, n.3, p.223-9, 2009.
26. NASSIF, A.E. et al. Perfil epidemiológico e fatores prognósticos no tratamento cirúrgico do adenocarcinoma de próstata clinicamente localizado. **Rev Col Bras Cir**, v.36, n.4, p.327-31, 2009.
27. NASSIF, A.E.; TAMBARA FILHO, R. Utility of tissue microarrays MIB-1 for profiling prognostic biomarkers in clinically localized prostate cancer. **J Bras Patol Med Lab**, v.45, n.6, p.501-6, 2009.
28. NASSIF, A.E.; TAMBARA FILHO, R. Expressão imunohistoquímica do marcador tumoral CD34 e P27 como fator prognóstico em adenocarcinoma de próstata clinicamente localizado após prostatectomia radical. **Rev Col Bras Cir**, v. 37, n. 5, p. 338-44, 2010.
29. PAIVA, E. P.; MOTTA, M. C. S.; GRIEP, R. H. Conhecimentos, atitudes e práticas acerca da detecção do câncer de próstata. **Acta Paul Enferm**, v.23, n.1, p. 88-93, 2010.
30. REIS, et al. Medicina Familiar: diagnóstico precoce do carcinoma da próstata. **Acta Urol**, v.23, n.2, p.77-83, 2006.
31. ROBBINS, S. L.; COTRAN, R.S. **Patologia: bases patológicas das doenças**. 7 ed., Rio de Janeiro: Ed. Elsevier, 2005.
32. SANTOS-FILHO, S. D. et al. Radiotherapy, cancer and some anatomical structures related with the pelvic floor: an evaluation of the scientific literature. **Braz Arch Biol Technol.**, v.51, p.79-80, 2008.
33. VILAR GONZALEZ, S. et al. Mecanismo fisiopatológico de los sofocos-sudores inducidos por deprivación androgénica en el carcinoma prostático. **Actas Urol Esp**, v.33, n.3, p.90-4, 2009.

A HIDROQUINONA NO TRATAMENTO DO MELASMA

HYDROQUINONE IN THE TREATMENT OF MELASMA

LAYANNE PRISCILA MENDES ROCHA acadêmica do curso de graduação
em Farmácia da UNINGÁ

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

Endereço para correspondência: Geyse Freitas Ferrari. Avenida XV de Novembro, 192,
Centro, CEP: 87013-230, Maringá, Paraná, Brasil. madofe@terra.com.br

RESUMO

A cor da pele é determinada pela presença e distribuição de um pigmento escuro chamado melanina, sendo esse pigmento produzido por células chamadas melanócitos. Quando há distúrbios no processo melanogênico, podem causar as hiperpigmentações, sendo a de maior frequência o melasma que é caracterizada por manchas variando do marrom claro ao marrom escuro, onde as principais causas são a exposição solar ou outras fontes de radiação ultravioleta, influências genéticas, gravidez, uso de anticoncepcionais ou terapia de reposição hormonal. Hoje no mercado, há diversas substâncias despigmentantes, porém a hidroquinona é o agente clareador mais usado para o tratamento de hiperpigmentações como o melasma. Seu mecanismo baseia-se na interferência da produção de melanina, inibindo a atividade da tirosinase, impedindo a transformação da tirosina em dihidroxifenilalanina ou DOPA, a qual é precursora da melanina. A concentração comum de hidroquinona é de 2%, embora possa ser prescrita em concentrações de até 10%, sendo assim mais efetiva, entretanto é mais irritante e com maior risco de causar efeitos colaterais. Preparações com hidroquinona são susceptíveis à oxidação, desta forma, devem ser incorporados à formulação a associação do EDTA como agente quelante ao bissulfito de sódio, metabissulfito de sódio, ditionito de sódio que os mais usados para este fim. Diante disso, a hidroquinona é o agente despigmentante mais empregado em casos de hiperpigmentações por ser eficaz e ter custo acessível. O objetivo deste trabalho foi descrever a origem do melasma, suas causas e característica, bem como a eficácia da hidroquinona como agente clareador.

PALAVRAS-CHAVES: melasma; hiperpigmentações; hidroquinona.

ABSTRACT

Skin color is determined by the presence and distribution of a dark pigment called melanin, the pigment being produced by cells called melanocytes. When there are disorders in the melanogenic process, may cause hyperpigmentation, being the most frequent melasma which is characterized by patches ranging from light brown to dark brown, where the main causes

are exposure to sunlight or other sources of ultraviolet radiation, genetic influences, pregnancy, contraceptive use or hormone replacement therapy. Today in the market, there are several depigmenting substances, but the bleaching agent hydroquinone is the most commonly used for treating hyperpigmentation such as melasma. Its mechanism is based on the interference of melanin production, inhibiting the activity of tyrosinase, preventing the transformation of tyrosine into DOPA or diidroxifenilalamina, which striker is melanin. Preparations containing hydroquinone are susceptible to oxidation, thus, should be incorporated into the formulation the association of EDTA as the chelating agent sodium bisulfite, sodium metabisulfite, sodium dithionite to the most commonly used for this purpose. Before that, depigmenting agent hydroquinone is more often used in cases of hiperchromies to be effective and be affordable. The aim of this study was to describe the origin of melasma, its causes and characteristics, as well as the effectiveness of hydroquinone as a bleaching agent.

KEYWORDS: melasma; hiperchromies; hydroquinone

INTRODUÇÃO

A pele recobre a superfície do corpo sendo formada por uma porção epitelial de origem ectodérmica, a epiderme, e uma porção conjuntiva de origem mesodérmica, a derme. A espessura a epiderme distingue-se em pele fina e a espessa, onde a pele espessa é encontrada na palma das mãos e na planta dos pés e o resto do corpo é protegido pela pele fina. A exposição da pele à luz ultravioleta (UV) pode causar bronzeamento, foto envelhecimento e até mesmo fotocarcinogênese.

A cor da pele, olhos e cabelo são determinadas principalmente pela presença e distribuição de um pigmento escuro chamado melanina, sendo esse pigmento produzido por células chamadas melanócitos, que migram da camada basal para a epiderme.

O principal elemento do processo biossintético da melanina é a tirosina. A tirosina sofre ação química da tirosinase, sendo aglomerado em unidades envoltas por membrana, ou seja, os melanossomas. Em presença de oxigênio molecular, a tirosinase oxida a tirosina em dopa (dioxifenilalanina) e esta em dopaquinona, sendo convertida em ciclodopa e esta em dopacromo. Existem duas vias de oxidação do dopacromo, uma forma DHI (dopa, 5,6 diidroxiiindol) em maior proporção; e outra que forma DHICA (5,6 diidroxiiindol-2-acido carboxílico) em menor. Este processo é catalisado pela dopacromo tautomerase (Tyrp 2-Dct). Finalmente, estes diidroxiiindóis são oxidados a melanina.

A melanina é importante para proteção da pele contra lesão por UV, mas se há alguma alteração, pode ocorrer a produção desordenada, levando à formação de lentigem ou manchas escurecidas de senescência. Seu papel fisiológico baseia-se, em prover a cor da pele e a foto proteção. Como filtro solar, a melanina faz a difratação ou reflete a radiação UV.

Através das hiperchromias, há o melasma que é representado por uma macula hiperpigmentada onde ocorre com maior frequência na face de mulheres, sendo alvo da possível relação inicial com a gravidez ou quando da utilização de contraceptivos e com isso tendo na exposição ao sol seu principal fator desencadeante. Alguns autores acham que esta hiperpigmentação pode estar ligada a elevação dos níveis do hormônio melanócito estimulante, estrógenos e progesterona.

O tratamento das hiperchromias baseia-se na utilização de substâncias despigmentantes que deverão atuar em região específica do corpo, por mecanismos diversos. Consiste em reduzir os estímulos das células melanócitos e da síntese da melanina, tentando eliminar a mesma. Os despigmentantes podem estar disponíveis em várias formas de apresentação como pomadas, cremes evanescentes, loções, entre outras.

Hoje no mercado há diversas substâncias para este fim como o ácido retinóico, ácido azelaico, ácido kójico, ácido ascórbico, hidroquinona, arbutin, entre outros. A hidroquinona foi estudada por Whoeler em 1844, quando adicionou hidrogênio a 1-4 benzoquinona. É uma substância encontrada na Natureza nas folhas de uva-ursi e alguns tipos de pêra, sendo associada ao éter-metílico (metilbutamina). A hidroquinona é um derivado fenólico cujo nome em latim é hidroquinonum e possui os seguintes sinônimos: 1-4 dihidroxibenzeno, p-benzenodiol, 1-4 dihidroxilbenzeno, benzoidroquinona, quinol, hiroquinol, benzoquinol e ácido pirogênico.

A hidroquinona é o agente despigmentante mais usado na forma tópica para o tratamento de hiperpigmentações como o cloasma, dermatite de berloque (causada por perfumes), hiperpigmentação pós-inflamatória, etc. Apresenta-se na forma de cristais incolores ou brancos, de sabor adocicado, sendo incompatível com substâncias de caráter alcalino (bases e meios alcalinos), sais férricos e agentes oxidantes.

Através desta pesquisa, pretende-se dissertar a respeito das origens já descritas sobre o melasma, sua causa, características e o emprego da hidroquinona como tratamento dermatológico de escolha.

A Pele

A pele é o manto que reveste todo o organismo, indispensável a vida e que isola os componentes de todo o meio exterior (LOURENCO, 2003). Possui várias funções importantes e constitui uma barreira contra a invasão de microorganismos, conferindo proteção contra ações mecânicas, compostos químicos, calor, frio, radiações e manutenção do equilíbrio hídrico. É capaz de absorver e secretar um papel importante na defesa imunológica. Sendo um extenso órgão sensorial (SALATTI, 2009).

Segundo Junqueira & Carneiro (2006), a pele recobre a superfície do corpo e é constituída por uma porção epitelial de origem ectodérmica, a epiderme, e uma porção conjuntiva de origem mesodérmica, a derme. Embaixo e em continuidade com a derme encontra-se a hipoderme, hoje chamada de tecido celular subcutâneo, que não faz parte da pele, apenas lhe serve de união com os órgãos subjacentes.

Epiderme

A epiderme é a camada mais externa, cuja função é de defesa e proteção. É constituída por epitélio estratificado pavimentoso queratinizado, as células mais presentes nesse epitélio são os queratinócitos, apresenta ainda três tipos de células: os melanócitos, as células de Langerhans e as de Merkel. Os melanócitos são células que se originam das cristas neurais do embrião e são as células que produzem o pigmento melanina. A espessura e a estrutura da epiderme variam com o local estudado, sendo mais espessa e complexa na palma das mãos e na planta dos pés. Nessas regiões atinge a espessura de até 1,5 mm e apresenta, vista da derme para a superfície, cinco camadas: Camada basal, espinhosa, granulosa, lúcida e camada córnea. Na pele fina, a epiderme é mais simples, faltando frequentemente as camadas granulosa e lúcida, e apresentando uma camada córnea muito reduzida (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2006).

Derme

A derme é um tecido conectivo composto de fibras colágenas (responsável pela estrutura e alongamento), elásticas (que dá o tônus e a pele elástica), reticulina e da substância fundamental, que faz o suporte aos vasos sanguíneos, linfáticos e às células nervosas. Os apêndices cutâneos que são os folículos pilosos, as glândulas sebáceas e as glândulas sudoríparas, originam-se na derme e estendem-se até a superfície da pele. Na derme há a

presença também dos fibroblastos que são as células responsáveis pela produção da substância fundamental e fibras, e as células de defesa. O transporte de solutos nessa área é veloz e pode atingir a circulação sistêmica através dos vasos sanguíneos. É a camada que dá a sustentação à pele. É o local onde muitos sinais de mudança se manifestam (LOURENÇO, 2006).

De acordo com Junqueira & Carneiro (2006), “a derme é constituída por duas camadas, de limites pouco distintos: a papilar, superficial, e a reticular, mais profunda”.

Síntese de Melanina

A melanina é um pigmento de cor marrom-escura, produzida pelos melanócitos, que se encontram na junção da derme com a epiderme ou entre os queratinócitos da camada basal da epiderme. Os melanócitos são derivados da crista neural embrionária; apresentam citoplasma globoso, de onde partem prolongamentos que penetram nas reentrâncias das células, nas camadas basal e espinhosa, e transferem os grânulos de melanina para as células dessa camada. Os melanócitos não formam desmossomos com os queratinócitos, mas se prendem à membrana basal por meio de hemidesmossomos (GONÇALVES *et al.*, 2007).

“A síntese de melanina ocorre exclusivamente, nos melanossomas, sendo dependente de vários genes” (MIOT *et al.*, 2009). Existem dois tipos de melanina na biologia humana: eumelanina, que tem cor acastanhada ou preta e é encontrada na pele e no cabelo; feomelanina, vermelha ou amarelada que pode ser encontrada em cabelos ruivos (GONÇALVES *et al.*, 2007)

Segundo Miot *et al.* (2009), o principal elemento do processo biossintético da melanina é a tirosina. A tirosina sofre ação química da tirosinase, complexo enzimático cuprico-protéico, sintetizado nos ribossomos e transferido, através do retículo endoplasmático para o Aparelho de Golgi, sendo aglomerado em unidades envoltas por membrana, ou seja, os melanossomas. Em presença de oxigênio molecular, a tirosinase oxida a tirosina em dopa (dioxifenilalanina) e esta em dopaquinona. A partir desse momento, a presença ou ausência de cisteína determina o rumo da reação para síntese de eumelanina ou feomelanina. Na ausência de cisteína (glutathiona), a dopaquinona é convertida em ciclodopa (leucodopacromo) e esta em dopacromo. Ha duas vias de degradação de dopacromo: uma que forma DHI (dopa, 5,6 diidroxiiindol) em maior proporção; e outra que forma DHICA (5,6 diidroxiiindol-2-acido carboxílico) em menor quantidade. Este processo é catalisado pela dopacromo tautomerase (Tyrp 2-Dct). Finalmente, estes diidroxiiindóis são oxidados a melanina.

Uma vez formados, os grânulos de melanina migram pelos prolongamentos dos melanócitos e são injetados, por mecanismo pouco conhecido, no citoplasma dos queratinócitos, que funcionam como depósitos de melanina e contem maior quantidade desse pigmento do que nos melanócitos. O escurecimento da pele por exposição à luz solar ocorre primeiramente devido ao escurecimento da melanina pré-existente e ao aumento da transferência de melanina para os queratinócitos. Numa segunda etapa, a síntese da melanina é aumentada (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2006).

De acordo com Nicoletti *et al.* (2002), os fatores que influenciam a melanogênese são:

- Genético: todos os estágios da síntese da melanina estão sob controle genético, onde as características dos melanossomas são codificados pelos genes da pigmentação.

- Hormonal: o hormônio estimulante da melanina (MSH), hormônio hipofisário, estimula a melanogênese. A hiperpigmentação do rosto e da epiderme genital é provocada pelos estrogênios e progesterona.

- Ação dos raios ultravioleta (UV): os raios UV-B multiplicam os melanócitos ativos que estimula a enzima tirosinase, onde a produção aumentada de melanina é uma reação defensiva da pele, promovendo a formação do eritema actínico. A radiação UV-A oxida e escurece os precursores incolores da melanina, promovendo uma pigmentação sem eritema.

Essas doenças, em que a densidade ou distribuição dos melanócitos encontra-se alterada ou há falhas em algum dos passos da cascata melanogênica, são denominadas discromias (MASUCHI *et al.*, 2008).

Melasma

De acordo com Silva *et al.* (2007), o melasma é uma das dermatoses das quais caracterizam a grande procura aos consultórios dermatológicos especializado, embora represente, somente, uma anormalidade comum e benigna da pigmentação.

É um tipo de discromia onde ocorre a hiperpigmentação da pele, sendo uma condição clínica que corresponde a uma hipermelanogênese facial caracterizada por manchas variando do marrom claro ao marrom escuro, que atinge pacientes de todas as raças e de ambos os sexos, principalmente as mulheres. Há diversos fatores envolvidos dentre os quais são a exposição solar ou outras fontes de radiação ultravioleta, influência genética, gravidez, uso de anticoncepcionais ou terapia de reposição hormonal. Sua causa exata ainda não foi elucidada, porém são muitos os fatores contributivos (CESTARI & FRETAIG, 2006).

Há inúmeros fatores envolvidos, na etiologia da doença, porém nenhum deles pode ser responsabilizado isoladamente pelo seu desenvolvimento. Dentre estes: influências genéticas, exposição à radiação ultravioleta (RUV), gravidez, terapias hormonais, cosméticos, drogas foto tóxicas, endocrinopatias, fatores emocionais, medicações anticonvulsivantes e outros com valor histórico. Porém, parece que predisposição genética e exposição às radiações solares desempenham um papel importante, tendo em vista que as lesões de melasma são mais evidentes, durante ou logo após períodos de exposição solar (MIOT *et al.*, 2009).

Clinicamente, podem ser caracterizados três padrões principais de melasma: centro facial, malar e mandibular. Alguns autores acrescentam outros padrões menos comuns, como mandibular e parotídeo, ou adotam classificações mais objetivas, como melasmas centrais e periféricos (SILVA *et al.*, 2007).

De acordo com Nicoletti *et al.* (2002), quando a doença ocorre na gestação é chamada de Cloasma Gravídico. As lesões em geral aparecem no segundo trimestre da gestação e podem ser de grande extensão, com bordas irregulares e com pontilhado pigmentadas, sendo que o cloasma pode diminuir após o parto, em alguns casos.

Ao contrário do que ocorre na gravidez, o melasma induzido por anovulatórios não regride com suspensão da droga e, entre as pacientes que o apresentaram pelo uso dos contraceptivos, 87% também o obtiveram manifestado em gestações anteriores (MIOT *et al.*, 2009).

Hidroquinona

A hidroquinona tem sido formulada por décadas para o tratamento das desordens da hiperpigmentação. É reconhecida com o despigmentante mais eficaz, mesmo podendo causar irritações dérmicas, iniciar processos citotóxicos ou desenvolver outras reações adversas. Pertencente ao grupo dos fenóis, e como a maioria dos compostos desse grupo, sofre oxidação com facilidade (GARCIA, 2004).

Segundo Lopes, (2008, apud Otto, 2004), a diminuição da síntese de melanina pode ser conseguida através da utilização de despigmentantes nas preparações cosméticas e/ou farmacêuticas. Existem várias substâncias ativas para este fim como a hidroquinona, ácido azelaico, ácido kójico, ácido ascórbico, melawhite, arbutin entre outros. Porém a hidroquinona tem sido ao longo do tempo, considerada o despigmentante de primeira escolha pela sua eficiência em inibir a produção de melanina, e podendo ser utilizada em concentrações de 2% a 10% em formas farmacêuticas semi-sólidas, como géis, creme e géis – cremes.

Foi estudada por Whoeler em 1844, quando adicionou hidrogênio a 1-4 benzoquinona. É uma substância encontrada na Natureza nas folhas de uva-ursi e alguns tipos de pêra, sendo associada ao éter-metilico (metilbutamina). A hidroquinona é um derivado fenólico cujo nome em latim é hidroquinonum e possui os seguintes sinônimos: 1-4 diidroxibenzeno, p-benzenodiol, 1-4 diidroxilbenzeno, benzoidroquinona, quinol, hiroquinol, benzoquinol e ácido pirogênico (VIEIRA, 2006).

Frasson; Canssi (2008) diz que a hidroquinona é o agente despigmentante mais usado na forma tópica para o tratamento de hiperpigmentações como o cloasma, dermatite de berloque (causada por perfumes), hiperpigmentação pós-inflamatória, etc. Apresenta-se na forma de cristais incolores ou brancos, de sabor adocicado, sendo incompatível em meios alcalinos (bases e meios alcalinos), sais férricos e agentes oxidantes.

Apresenta a massa molar de 110,1 g; Pka1 9,91; Pka2 12,04; Ponto de Ebulição 185°C. Densidade Relativa de 1,36 a 20,4; também é solúvel em água e clorofórmio (VIEIRA, 2006).

A concentração comum de hidroquinona é de 2%, embora possa ser prescrita em concentrações de até 10%, sendo assim mais efetiva, entretanto é mais irritante e com maior risco de causar efeitos colaterais. De modo geral, para produtos que são usados à aplicação facial a concentração utilizada é de 2 a 5%, e para aplicação no tronco ou extremidades de 6 a 10%. A despigmentação obtida é reversível, ou seja, basta interromper o tratamento para que a síntese de melanina seja normalizada, e, portanto, é necessário o uso assíduo de bloqueadores solares durante e após o tratamento (FRASSON & CANSSI, 2008).

Conforme Boldrini (2005), de 14 a 70% dos pacientes tratados com hidroquinona a 2%, consideraram boa a excelente, a redução da hiperpigmentação. Acima dessa concentração a hidroquinona é mais efetiva, porém, torna-se mais freqüentes os efeitos colaterais, principalmente a irritação no local da aplicação. Em estudos feitos com hidroquinona a 3%, foram obtidos resultados satisfatórios a bons, mas com irritação suave nos locais aplicados. Na concentração entre 4% e 5%, a hidroquinona é muito efetiva em sua ação, porém com irritação de moderada a forte. Concentrações superiores a 5% não são recomendadas por serem muito irritantes sem proporcionar aumento da eficácia, porém há relatos de uso da hidroquinona na faixa de concentração variando de 5 a 10% (ou mais), para tratamento de casos refratários, normalmente associado a corticosteróides não-fluorados, com ou sem adição de esfoliantes.

Garcia (2004) relatou que nos Estados Unidos da América do Norte, a hidroquinona foi considerada segura e efetiva como agente despigmentante em concentrações de 1,5 a 2 %, sendo a máxima concentração autorizada pela "Food and Drug Administration (FDA) para a comercialização da hidroquinona em produto cosmético é de 2%, concentrações acima desta devem ser controladas e supervisionadas cuidadosamente pelo médico e farmacêutico. Concentrações menores que 3% não provocam sensibilidade, mas concentrações maiores que 5% podem provocar irritação localizada.

Conforme Vieira (2006), a despigmentação não é imediata, pois a hidroquinona interfere principalmente na produção de melanina, inibindo a atividade da tirosinase, impedindo a transformação da tirosina em diidroxifenilalamina ou DOPA, a qual é precursora da melanina. Com isso, o seu efeito clareador só pode ser visível após um mês de uso e o período com o tratamento da hidroquinona não pode ultrapassar três meses.

Segundo Boldrini (2005), os mecanismos de ação propostos da hidroquinona compreendem:

- a inibição da tirosinase impedindo que a enzima catalise a hidroxilação da tirosina ou a oxidação da dopa, formando a dopaquinona. Por ser uma etapa lenta da melanogênese, retarda a biossíntese da melanina a partir da tirosina.

- inibição da formação ou degradação dos melanossomos, e inibição da síntese do DNA e RNA dos melanócitos. Estudos de microscopia de pele de porcos da Índia, tratados

com hidroquinona, mostraram melanossomos alterados e em menor quantidade, e concluíram que a hidroquinona pode causar degradação de melanócitos

De acordo com Gardoni *et al.*, (2004), verificou-se também a ação da hidroquinona diretamente sobre a tirosinase e pela inibição da oxidação enzimática da tirosina. Desta forma, devem-se considerar dois mecanismos de ação através dos quais a hidroquinona desempenharia seu papel despigmentante: pela ação melanocitotóxica, causando redução da população de melanócitos, e por sua ação direta sobre a tirosinase, diminuindo a produção de pigmento melânico,

Preparações com hidroquinona são susceptíveis à oxidação. Para que o processo oxidativo seja retardado são utilizados agentes antioxidantes nas formulações, que agem tentando minimizar, retardar esse processo evitando assim o escurecimento e a perda da ação. A escolha de um antioxidante exige que este seja estável, compatível com os demais componentes da fórmula, efetivo numa faixa de pH (4 e 6), solúvel na sua forma oxidada e os compostos formados na reação devem ser incolores e inodoros (ANSEL *et al.*, 2000).

Os antioxidantes agem inibindo a oxidação, usado assim para evitar a deterioração das preparações através da oxidação. Em termos farmacêuticos, a oxidação de um fármaco é mais provável quando é mantido em outro estado que não o sólido, na presença de oxigênio, exposto à luz ou combinado com outros agentes químicos sem que se considere adequadamente sua influência sobre o processo de oxidação. A oxidação ocorre com mudança da cor, ocorrendo também precipitação ou mudança do cheiro (ANSEL *et al.*, 2000).

Segundo Frasson & Canssi (2008), os antioxidantes para sistemas aquosos, como o bissulfito de sódio, metabissulfito de sódio, ditionito de sódio ou combinações destes com antioxidantes para sistemas oleosos, tais como bissulfito ou metabissulfito de sódio com BHT (butil-hidroxi-tolueno) e vitamina C com vitamina E são normalmente utilizados em preparações com hidroquinona. O uso de EDTA (agente seqüestrante) é recomendado para a quelação de íons metálicos contaminantes presentes na formulação que possam favorecer a oxidação da hidroquinona.

Conforme Ferreira (2003), as preparações contendo hidroquinona devem preferencialmente ser acondicionadas em bisnaga de alumínio revestidas. Embalagens de plástico são normalmente permeáveis ao ar e potes de boca larga expõe indevidamente a preparação às condições atmosféricas e ao contato das mãos do usuário ao restante do produto com conseqüente favorecimento da degradação química e microbiológica da preparação. É recomendável conservar as formulações magistrais com hidroquinona sob refrigeração e adotar um prazo de validade não superior a 3 meses.

As reações adversas pelo uso da hidroquinona incluem dermatite de contato por irritação, alergia e distúrbio da coloração das unhas, onde a melhora ocorre à interrupção do tratamento com hidroquinona (NICOLETTI *et al.*, 2002).

As formulações despigmentantes contendo hidroquinona devem ser usadas à noite, aplicando a formulação somente nas regiões hiperpigmentadas. Durante o dia, é essencial o uso de protetores solares não apenas nas manchas como também em toda região adjacente. para que o tratamento seja eficaz. Após o tratamento, é necessário o uso contínuo do protetor solar para evitarem recidivas (BATISTUZZO *et al.*, 2002).

REFLEXÕES

Os distúrbios de hiperpigmentação da pele podem exercer importante influência estética, dependendo de sua intensidade e o local afetado, envolvendo os aspectos psicológicos que pode refletir vida dos pacientes.

As principais causas para o seu surgimento são especialmente a radiação ultravioleta (UV), os medicamentos, hormônios, a gravidez e a predisposição genética.

Hoje no mercado, existem diversos tratamentos envolvendo formulações tópicas com agentes despigmentantes. Porém, atualmente, a hidroquinona é a melhor escolha, utilizada

como monodroga ou em associação. Como monodroga poderá ser utilizada na concentração de 2%, embora possa ser prescrita em concentrações de até 10%, sendo assim mais efetiva, entretanto é mais irritante e com maior risco de causar efeitos colaterais. Em associação, a hidroquinona é combinada principalmente com o ácido glicólico, ácido kójico e tretinoína em concentrações baixas.

As formulações contendo hidroquinona sempre deverão conter antioxidantes como o bissulfito de sódio, metabissulfito de sódio e ditionito de sódio que são os mais efetivos, juntamente com o EDTA que tem ação quelante e desta forma evitar a oxidação e a perda da ação. De acordo com a forma de acondicionamento, devem ocorrer em bisnaga de alumínio e sob refrigeração.

BIBLIOGRAFIA

1. ANSEL, H.G.; POPOVICH, N.G.; ALLEN, L. V. **Farmacotécnica: Formas Farmacêuticas & Sistemas de Liberação de Fármacos**. Editorial Premier: São Paulo, 6^a. ed., 2000.
2. AZULAY-ABULAFIA, L. et. al. Tratamento tópico do melasma com monometil éter da hidroquinona (MMEH). Estudo de observação de eficácia de clínica. **RBM – Revista Brasileira Medicina**. vol. 60. nº 8. Agosto 2003.
3. BATISTUZZO, J. A. O; ITAYA, M.; ETO, Y. **Formulário médico farmacêutico**. 2^a ed. São Paulo: Tecnopress, 2002.
4. BOLDRINI, F. et. al. **Estudo térmico TG e DSC da formação de complexo hidroquinona-ciclodextrina**. V Congresso Brasileiro de Análise Térmica e Colorimetria. São Paulo, 2006, p. 156.
5. CESTARI, T. F.; FREITAG, F. M. Melasma e Qualidade de Vida. Galderma Brasil Ltda. ano II. nº 4. **Anais Eletrônicos**. Porto alegre: UFRGS, 2006.
6. FANTTINI, C. A.; DANGELO, J. G. **Anatomia humana básica**. 2^a ed. São Paulo: Atheneu, 2002.
7. FERREIRA, A. O. **Manipulação de Hidroquinona em fórmulas semi- sólidas**. v 1. P 57. São Paulo: Tecnopress, 2003.
8. FRASSON, A. P. Z.; CANSSI, C. M. Análises da qualidade de cremes com hidroquinona 2% manipulados no município de Ijuí-RS. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básicas**. v. 29 . nº 2. p 197- 201. Ijuí -Rs: URNRGS, 2008.
9. GARCIA, P. L. **Desenvolvimento de Metodologia analítica para determinação de hidroquinona em cosméticos e medicamento**. 2004. Tese de Mestrado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas. São Paulo: USP.
10. GONÇALVES, A. T.; FREITAS, J.; FERREIRA, S, **A Pigmentação do Homem. Antropologia Biológica**. Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa, 2007.
11. JUNQUEIRA L.; CARNEIRO J. **Histologia da Básica** . 10^a edição. Rio Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.pag 1300- 1348.
12. LOPES, D. S. **Uso da hidroquinona como despigmentante e avaliação da estabilidade de formulações tópicos contendo este princípio**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação de Farmácia) UNINGÁ - Faculdade Ingá – Maringá, 2008.
13. LOURENÇO, V. A. **Desenvolvimento e avaliação de micropartículas de quitosana para a veiculação de dimetiletanol (DMAE) na pele**. Dissertação (Mestrado)-Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto. São Paulo, 2006.
14. MASUCHI, M. H. et al. **Quantificação de TBHQ (terc-butil hidroquinona) e avaliação da estabilidade oxidativa em óleos de girassol comerciais**. Química Nova. vol 31. nº 5. São Paulo, 2008.
15. MIOT, Luciane Donida Bartoli et al . Estudo comparativo morfofuncional de melanócitos em lesões de melasma. **Anais Brasileiro de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 82, n. 6, Dec. 2007
16. MIOT, Luciane Donida Bartoli et al . Fisiopatologia do melasma. **Anais Brasileiro de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 84, n. 6, dez. 2009

17. NICOLETTI, M.A., ORSINE, E.M.A, DUARTE, A.C.N., BUONO, G.A. et al Hiperchromias: aspectos gerais e uso de despigmentantes cutâneos. **Cosmetics & Toiletries**. vol. 14, São Paulo, mar-jun 2002, n.3, p. 46-53.
18. SALATTI, C. H. F. **A importância da hidroquinona no tratamento da hiperpigmentação da pele**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação de Farmácia) UNINGA – Faculdade Ingá- Maringá, 2009.
19. OTTO, T. et al. Avaliação dos despigmentantes prescritos na região de Piracicaba – São Paulo. **Infarma**. Vol. 16, n° 3-4, São Paulo, 2004, p. 69-71.
20. VIEIRA, A. J. R. **Aplicação Processo Oxidativo Avançado em Resíduos contendo Hidroquinona**. 2006. Tese de Mestrado - Inst. Química. São Carlos: USP.

EFEITO DO AGROTÓXICO À SAÚDE HUMANA: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

EFFECT OF PESTICIDES TO HUMAN HEALTH: REVIEW

ARIANE DE CINQUE MARIANO. Enfermeira, pós-graduanda em Enfermagem do Trabalho pela Faculdade INGÁ

NELLY LOPES DE MORAES GIL. Enfermeira, doutora em enfermagem, docente da disciplina de enfermagem da Faculdade INGÁ

Endereço para correspondência: Avenida Colombo, 9727, Maringá, Paraná, Brasil. CEP: 87070-000. aridecinque@hotmail.com

RESUMO

A utilização indiscriminada de agrotóxico sem as devidas precauções e cuidados, coloca em risco a saúde das pessoas que de alguma forma entra em contato com tais produtos. Diversos fatores atuam como determinantes no número de indivíduos contaminados por agrotóxicos, sendo os principais o baixo nível de escolaridade, o desconhecimento de técnicas alternativas e eficientes de cultivo, a pouca atenção dada ao descarte de rejeitos e de embalagens e a utilização/exposição continuada dos agrotóxicos. A intoxicação por agrotóxicos pode ocorrer por inalação, ingestão e dérmica, podendo esta determinar se a intoxicação é do tipo aguda, subaguda ou crônica. Os meios para prevenir a intoxicação são reduzir a exposição ao produto, o armazenamento correto dos pesticidas, não reutilizar as embalagens vazias para qualquer fim a não ser o descarte, levar em consideração as condições climáticas no momento da aplicação, uso de equipamento de proteção individual e higiene do aplicador após o uso. Este trabalho tem como objetivo fazer uma revisão de literatura para definir o efeito do agrotóxico à saúde humana, dando enfoque para a ação e toxicidade dos agrotóxicos, riscos e mecanismos de intoxicação, efeitos dos agrotóxicos na saúde humana, procedimentos recomendados para indivíduos intoxicados e ação preventiva de intoxicação.

PALAVRAS-CHAVE: intoxicação, equipamento de proteção individual, riscos dos pesticidas.

ABSTRACT

The indiscriminate use of pesticides without proper precautions and care, puts at risk the health of people who somehow comes into contact with such products. Several factors play a determining role in the number of individuals contaminated by pesticides, the main being the low level of education, the lack of successful alternative crop, the careless disposal of waste and packaging and the use/exposure to pesticides. The pesticide poisoning can occur through inhalation, ingestion and skin, which may determine whether the poisoning type is acute, subacute or chronic. The means to prevent poisoning is to reduce exposure to product, the proper storage of pesticides, not reuse empty container for any purpose other than disposal, taking into consideration the weather conditions during application, use of personal protective

equipment and hygiene applicator after use. This paper aims to review literature to determine the effect of pesticides on human health, focusing for action and toxicity of pesticides, risks and mechanisms of toxicity, effects of pesticides on human health, recommended procedures for intoxicated individuals, and action prevention of poisoning.

KEYWORDS: poisoning, personal protective equipment, risk of pesticides.

INTRODUÇÃO

Os agrotóxicos são produtos de processos físicos, químicos ou biológicos destinados ao uso nos setores de produção, no armazenamento e beneficiamento dos produtos agrícolas, nas pastagens, na proteção de florestas nativas ou implantadas, em outros ecossistemas e, também, são utilizados em ambientes urbanos, hídricos e industriais, cuja finalidade é alterar a composição da flora ou da fauna, a fim de, preservá-las da ação danosa de seres vivos considerados nocivos (BRASIL, 1998).

O uso de agrotóxicos se difundiu muito na agricultura nos últimos 30 anos, especialmente no Brasil (DAMS, 2006). Informações relatadas pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento mostraram que, as vendas entre 1999 e 2004 aumentaram cerca de 190%, com destaque para os herbicidas e inseticidas (MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO, 2010).

É sabido que, o emprego indiscriminado de agrotóxico sem as devidas precauções e cuidados, coloca em risco não só o meio ambiente, mas também a saúde das pessoas que de alguma forma entram em contato com tais produtos (DAMS, 2006; SOARES et al., 2003), isto é, proporcionando alimentos com elevados níveis de pesticidas, contaminando também o solo, os lençóis freáticos e os rios (PERES *et al.*, 2007).

Atualmente, o impacto do uso de agrotóxicos sobre a saúde humana é um problema que tem merecido atenção de comunidades científicas (MOREIRA et al., 2002), uma vez que, anualmente 3 milhões de pessoas são intoxicadas em todo o mundo (PERES *et al.*, 2001), dos quais morrem 220.000 indivíduos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1990). No Brasil, em 2007, foi registrado aproximadamente 10 mil casos de intoxicações por agrotóxicos (SISTEMA NACIONAL DE INFORMAÇÕES TÓXICO-FARMACOLÓGICAS, 2009), sendo que o Ministério da Saúde estima que, para cada caso notificado, existam hoje outros 50 não notificados, o que elevaria esse número para aproximadamente 500 mil casos (PERES & MOREIRA, 2003).

Diversos fatores inter-relacionados atuam como determinantes no número de indivíduos contaminados por agrotóxicos, tais como: o baixo nível de escolaridade; a falta de uma política de acompanhamento/aconselhamento técnico mais eficiente; as práticas exploratórias de propaganda e venda, por parte das indústrias produtoras e centros distribuidores de agrotóxicos; o desconhecimento de técnicas alternativas e eficientes de cultivo; a pouca atenção dada ao descarte de rejeitos e de embalagens; a utilização/exposição continuada dos agrotóxicos; o teor eminentemente técnico do material informativo disponível às populações rurais; as dificuldades de comunicação entre técnicos e agricultores; ausência de iniciativas governamentais eficientes para prover assistência técnica continua aos trabalhadores rurais e; a falta de estratégias governamentais eficientes para o controle da venda de agrotóxicos (PERES *et al.*, 2007).

Desta forma, o presente trabalho tem como objetivo realizar uma pesquisa bibliográfica visando descrever o perigo no uso de agrotóxicos por agricultores e funcionários, enfocando a ação e toxicidade dos agrotóxicos, riscos e mecanismos de intoxicação, efeito dos agrotóxicos na saúde humana, condutas a seguir em caso de intoxicação e meios de prevenção. Para obtenção deste objetivo foi realizado uma pesquisa em sites como Scielo, Google, Google Acadêmico e Periódicos da Capes utilizando como palavras chaves segurança do trabalho,

pesticidas, intoxicação, saúde dos agricultores e enfermagem do trabalho no período de setembro de 2010 à fevereiro de 2011.

Ação dos Agrotóxicos

Os agrotóxicos podem ser classificados como herbicidas, fungicidas e inseticidas. A seguir são descritos por Camargo (1986) e Ware (1991) as principais características de cada uma.

Herbicidas

São substâncias que interferem com os constituintes morfológicos ou sistemas bioquímicos de plantas, provocando efeitos morfológicos ou fisiológicos, podendo levá-las à morte parcial ou total;

Fungicidas

São produtos utilizados no controle de fungos fitopatogênicos, podendo ser classificados em inorgânicos e orgânicos;

Inseticidas

São compostos químicos ou biológicos, letais aos insetos, em baixas concentrações e podem ser classificados em inorgânicos, orgânicos sintéticos, orgânicos naturais e biológicos.

Toxicidade dos Agrotóxicos

A avaliação e a classificação do potencial de periculosidade ambiental de um agrotóxico são baseadas em estudos físico-químicos, toxicológicos e ecotoxicológicos. Dessa forma, um agrotóxico pode ser classificado quanto à periculosidade ambiental, em classes que variam de I a IV, citados por Ribas e Matsumura (2009) como sendo:

- *Classe I*: produtos altamente perigosos ao meio ambiente;
- *Classe II*: produtos muito perigosos ao meio ambiente;
- *Classe III*: produtos perigosos ao meio ambiente;
- *Classe IV*: produtos pouco perigosos ao meio ambiente.

Segundo Domingues et al. (2004) a classificação da toxicidade aguda oral e dérmica são baseados em ratos, uma vez que, esses são procedimentos considerados padrão na toxicologia. Vale destacar que, um produto sempre será classificado na classe mais restritiva (IPCS, 2002), se apresentar uma dose necessária, em mg kg^{-1} de peso corpóreo, para matar 50% de uma população de animais (DL50 dérmica).

Podemos observar na Tabela 1 a classificação dos agrotóxicos, conforme a recomendação da Organização Mundial da Saúde.

Tabela 1 – Classificação dos agrotóxicos, de acordo com a recomendação da Organização Mundial da Saúde.

Classe	Toxicidade	Faixa	DL50			
			Oral		Dérmica	
			Sólidos	Líquidos	Sólidos	Líquidos
----- mg kg ⁻¹ -----						
I	Extremamente	Vermelho	< 5	< 20	< 10	< 40
II	Altamente	Amarela	5 – 50	20 - 200	10 - 100	40 – 400
III	Moderadamente	Azul	50 - 500	200 - 2000	100 - 1000	400 – 4000
IV	Pouco	Verde	> 500	> 2000	> 1000	> 4000

Fonte: World Health Organization (1990); Ipsc (2002).

Riscos de Intoxicação

São as atividades de manuseio de formulações de agrotóxicos que proporcionam os maiores riscos de intoxicação do trabalhador rural, uma vez que, a diluição das formulações em água é realizada manualmente, nessa atividade as mãos são as partes do corpo do trabalhador que fica mais exposta, em decorrência do manuseio da embalagem e da dosagem manual da formulação (VAN HEMMEN, 1992; OLIVEIRA, 2000).

É de suma importância o conhecimento do risco de intoxicação dos trabalhadores expostos aos agrotóxicos, já que, esta depende totalmente da toxicidade do ingrediente ativo e, da exposição proporcionada pelas condições específicas de trabalho. Em condições de campo, $\geq 99\%$ da exposição do trabalhador aos agrotóxicos ocorrem na via dérmica e 1%, ou menos, na via respiratória, tanto na agricultura brasileira (OLIVEIRA, 2000; OLIVEIRA & MACHADO NETO, 2003) como na do exterior (VAN HEMMEN, 1992). Segundo Tácio, Oliveira & Machado Neto (2008), estudando a cultura de goiaba, observaram que, a exposição dérmica potencial proporcionada ao tratorista foi de 3.807,3 mL de calda dia⁻¹, e a respiratória, de apenas 0,024 mL de calda dia⁻¹.

Mecanismo de Intoxicação

De acordo com Ambrosini & Witt (2000) uma substância tóxica somente pode mostrar a sua atividade fisiológica depois de penetrar na célula e se distribuir pelo organismo através da circulação sanguínea.

A penetração de substância tóxica depende principalmente da concentração desta próxima as células envolvidas, além de existir a necessidade da presença de certas proteínas, lipídeos e/ou substâncias no interior da célula capazes de se combinar com a substância difundida (AMBROSINI & WITT, 2000). Desta maneira haverá maior influxo da substância para o interior da célula, ocorrendo maior acúmulo desta no seu interior.

A substância estranha ou tóxica que penetra inicialmente nas células periféricas segue para o interior dos tecidos, ainda por difusão, até atingir as vias de transporte de matérias do organismo. A partir desse ponto, a substância se espalha rapidamente por todo corpo. No homem, a condição de transporte é satisfeita, sobretudo, pelos pulmões e pelo trato digestivo e, até certo ponto, pela epiderme (BRANCO & ROCHA, 1980).

Conforme Lima *et al.* (2001) e Schvarttsman (1991) a intoxicação por agrotóxicos pode ocorrer por três vias: inalação, ingestão e dérmica.

Inalação

Em determinados órgãos de absorção como pulmões, se torna possível um transporte extraordinariamente rápido de substâncias estranhas até as vias sanguíneas, através de um processo de difusão. Substâncias inaladas pelos pulmões se espalham pelo organismo com velocidade quase igual à de substâncias administradas por injeção intravenosa (BRANCO & ROCHA, 1980). Por este motivo essa via é especialmente importante para pessoas que operam pulverizadores (LARINI, 1987).

No caso de envenenamento por inalação, os sintomas iniciais mais comuns são caracterizados por dores no tórax, dificuldade de respiração e dores de cabeça, aliadas à visão borrada e lacrimejante.

Ingestão

A forma oral de absorção é rápida e eficaz pelo trato gastrointestinal. Quanto mais finamente dividida a substância estiver ao penetrar no estômago e intestino, mais facilmente ela será absorvida (BRANCO & ROCHA, 1980). Vale destacar que, quando ingerido provoca náuseas, vômitos, diarreias e câimbras (efeitos iniciais mais comuns de envenenamento).

Nos casos em que, a intoxicação é determinada pela ingestão do produto, ou mesmo em caso de ingestão acidental sem sintomas agudos, é importante a orientação para que, a

vítima não ingira laxantes oleosos, alimentos gordurosos e leite, um hábito muito difundido após ingestão de substâncias tóxicas (AMBROSINI & WITT, 2000). Qualquer substância com alto teor de gordura resultará em maior absorção (já que, os clorados são lipossolúveis), sendo sua ingestão prejudicial (LARINI, 1987);

Dérmica

Através da pele só podem ser absorvidas substâncias lipofílicas. Assim, por exemplo, os compostos organoclorados podem ser absorvidos através da pele, desde que, atuem sobre a mesma, em estado finamente dividido (BRANCO & ROCHA, 1980). Ao contrário dos derivados dos etanoclorados (DDT), mal absorvidos por essa via (SCHVARTTSMAN, 1991), os ciclodienos assumem grande importância na absorção através da pele intacta (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1996; MARICONI, 1983), representando um grave risco, já que as pessoas não acreditam nessa possibilidade, especialmente se o contato não queimar a pele, nem provocar irritação cutânea (RUEGG *et al.* 1986; MARICONI, 1983). A dose letal (DL50) dérmica dos ciclodienos é igual a DL50 oral dos outros organoclorados (LARINI, 1987).

Os sintomas de intoxicação via dérmica são caracterizados por contrações e suor na pele, sendo observados em caso de contato do produto com partes do corpo (KÖRBES *et al.*, 2010). Além disso, em pessoas que tiveram contato com inseticidas clorados podem desenvolver dermatites de contato, que se expressa na forma de acnes, chamadas de cloroacne (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 1996).

Efeito dos Agrotóxicos na Saúde Humana

O efeito toxicológico de um composto está relacionado à dose, frequência e duração, absorção, metabolismo, e cinéticas de distribuição e eliminação, toxicodinâmica e toxicinética (ROSS *et al.*, 2001). Domingues *et al.*, (2004) e Ribas & Matsumura (2009) relatam que, os agrotóxicos podem determinar três tipos de intoxicação: aguda, subaguda e crônica.

Intoxicação Aguda

É aquela na qual os sintomas surgem rapidamente, algumas horas após a exposição excessiva, por curto período, a produtos extremamente ou altamente tóxicos, podendo ocorrer de forma leve, moderada ou grave, dependendo da quantidade de agrotóxico absorvido (DOMINGUES *et al.*, 2004).

Em casos de intoxicação aguda aparecem sintomas neurológicos de inibição, hiperexcitabilidade, parestesia na língua, lábios ou membros inferiores, desassossego, desorientação, fotofobia, escotomas, cefaléia persistente (que não cede aos analgésicos comuns), fraqueza, vertigem, alterações do equilíbrio, tremores, ataxia, convulsões tônicoclônicas, depressão central severa, coma e morte (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 1996).

Intoxicação Subaguda

Ocorre por exposição moderada ou leve a produtos altamente tóxicos ou medianamente tóxicos e tem aparecimento mais lento. Os sintomas são subjetivos e vagos, tais como dor de cabeça, fraqueza, mal-estar, dor de estômago e sonolência, entre outros (DOMINGUES *et al.*, 2004).

Intoxicação Crônica

Caracteriza-se por surgimento tardio, em meses ou anos, por exposição pequena ou moderada a produtos tóxicos ou a múltiplos produtos, podendo causar danos irreversíveis, como paralisias e neoplasias (DOMINGUES *et al.*, 2004).

Como manifestações crônicas salienta-se o aparecimento de atrofia muscular, paralisias, dificuldades respiratórias, distúrbios nervosos ou tremores, discrasias sanguíneas

diversas, inclusive aplasia medular, além de gastrite, hepatite, hepatomegalia, lesões hepáticas com alteração das enzimas: transaminase e da fosfatase alcalina, lesões renais, pneumonia química e dermatite (ARIAS *et al.*, 1990).

Procedimentos Recomendados para Indivíduos Intoxicados

Conforme Reigart & Roberts (1999), as recomendações em casos de intoxicação aguda ocasionada por agrotóxicos são:

Descontaminação da pele

Geralmente é realizada em conjunto com as medidas preventivas, como ressuscitação e administração de antídotos. Desta forma, o paciente deve ser lavado com água abundante, sabão e xampu.

Casos de sintomas como fraqueza, ataxia e problemas neurológicos, as roupas devem ser rapidamente removidas e, o paciente, deitado deve ser totalmente lavado.

Produtos químicos nos olhos devem ser lavados com água em abundância por cerca de 10 a 15 minutos. Caso ocorra irritação nos olhos, o paciente deve ser encaminhado para um oftalmologista.

Os indivíduos que estiverem prestando socorro devem evitar o contato com as roupas contaminadas e com o vômito do paciente. Estas roupas devem ser cuidadosamente lavadas e, os produtos provenientes do couro, como calçados, cintos, jaquetas, devem ser descartados.

Para a lavagem da pele e cabelos do paciente, é necessária a utilização de luvas de borracha. Salienta-se que luvas cirúrgicas e similares não são adequadas para estas condutas.

Proteção das vias aéreas

É necessário se assegurar que as vias aéreas estão desobstruídas e, se for detectado secreções orais, estas devem ser adequadamente removidas. Em caso de depressão respiratória, embotamento ou alterações neurológicas, o paciente deve ter a traquéia entubada.

Alguns agrotóxicos possuem recomendações específicas, por exemplo: Para os organofosforados e carbamatos, é necessário promover oxigenação dos tecidos antes de administrar atropina. No entanto, nas intoxicações por paraquat e diquat a oxigenação é contra-indicada na fase inicial.

Lavagem gástrica

Geralmente a lavagem gástrica não deve ser usada como método de rotina em intoxicações, mas quando se torna uma alternativa, esta deve ser feita durante os primeiros 60 minutos após a ingestão do produto químico. Após esse tempo, esta não é indicada, pois pode causar hemorragia, perfurações, além de outras lesões aos tecidos já traumatizados. Ressalta-se que, lavagem gástrica também é contra-indicada em intoxicações com hidrocarbonetos.

Aplicação de purgativos

O sorbitol é um conhecido agente purgativo usado frequentemente em formulações com carvão vegetal, cujo mecanismo de ação consiste no aumento de motilidade intestinal, aumentando a excreção do complexo veneno-carvão. Vale ressaltar que, a administração de sorbitol não é recomendada em intoxicações por organofosforados, carbamatos, arsenicais, paraquat e diquat.

Carvão ativado

Trata-se de um eficiente absorvente em vários tipos de intoxicação. E sua administração é recomendada em até 60 minutos após a ingestão do produto químico.

Assim, têm-se algumas doses recomendadas de carvão ativado:

- Adultos e crianças acima de 12 anos: 25-100 g em 300-800 mL de água;
- Crianças abaixo de 12 anos: 25-50 g por dose;

- Crianças até 3 anos, abaixo de 20 kg: 1 g por kg de peso corporal.

Xarope de ipecacuanha

Embora utilizada como emético desde a década de 50, não mais se recomenda o seu uso em casos de intoxicação.

Convulsões

Para o controle de convulsões geralmente é utilizado os benzodiazepínicos, fenitoína e fenobarbital.

Ação Preventiva de Intoxicação

As ações preventivas são caracterizadas pela redução do contato do agricultor com os agrotóxicos, reduzindo a exposição e o risco de intoxicações agudas ou crônicas.

O armazenamento correto dos pesticidas reduz significativamente intoxicações, uma vez que, é comum observar que estes freqüentemente são estocados no interior das casas e galpões de estocagem de alimentos. Esse costume representa um perigo para as crianças que podem ingerir acidentalmente, ou mesmo manipular por curiosidade (AMBROSINI; WITT, 2000). Desta forma, o armazenamento destes compostos deve obedecer alguns critérios de segurança, como: o local deve ser separado de outros locais de trabalho; não possuir comunicações como janelas ou sistemas de ventilação com outras peças; deve possuir sinalização e manter-se fechado fora dos horários de trabalho e; preferencialmente o depósito deve ser seco e protegido (ARIAS *et al.*, 1990).

Atualmente é comum observar pessoas utilizando embalagens vazias de pesticidas para acondicionamento de alimentos ou bebidas, tanto para consumo humano, como animal, sendo assim, torna-se necessário alertar os possíveis riscos a saúde que esta pratica envolve (AMBROSINI & WITT, 2000).

A observação das condições climáticas no momento da aplicação é crucial para a saúde do operador, pois a aplicação realizada quando o vento estiver provocando um desvio considerável do produto para fora da área de aplicação (ventos com velocidade maior de 8 km.h⁻¹), poderá ocasionar intoxicação no operador (ARIAS *et al.*, 1990). Outro fator importante a ser ressaltado, requer uma atenção especial quanto à observação de como o operador se posiciona em relação ao vento no momento da aplicação, para que fiquem na direção contrária do mesmo, deixando o conteúdo pulverizado atrás de si (AMBROSINI & WITT, 2000).

Alguns cuidados com a proteção e higiene do trabalhador devem ser ressaltados, como: não comer, não fumar durante aplicação; lavar bem as mãos antes de ingerir alimentos; tomar banho com água morna ou fria, evitando banhos demasiados quentes com intuito de evitar uma maior absorção do pesticida; trocar de roupa após o termino do trabalho e; usar equipamentos de proteção (ARIAS *et al.*, 1990).

O fornecimento de informações sobre os riscos resultantes do uso de agrotóxicos para a população que trabalha em contato com os mesmos, laboralmente ou não laboralmente, é essencial para evitar riscos possíveis intoxicações. Assim, se torna necessário atuar em conjunto com as autoridades e órgãos responsáveis pelo controle, através de um trabalho integrado entre setores de saúde, educação e agricultura em cada município ou estado, afim de, melhorar a qualidade de vida destas pessoas expostas (ARIAS *et al.*, 1990).

Os pesquisadores Murray & Taylor (2000) citam outras formas de ações que, objetiva reduzir os casos de intoxicações por agrotóxicos, como por exemplo: eliminar os produtos que possuem maior toxicidade; substituir por produtos alternativos menos tóxicos e igualmente eficientes; utilizar equipamentos que reduzam as aplicações; isolar a população do perigo; rotular adequadamente os produtos e, principalmente treinar os aplicadores quanto ao uso seguro; promover e incentivar o uso de equipamento de proteção pessoal; implantar medidas administrativas de controle.

Portanto, a adoção de meios que reduzam a disponibilidade e o uso de pesticidas poderia atuar de forma positiva, quanto aos casos de acidentes e tentativas de suicídio e, também, poderia resultar em menor risco ocupacional e ambiental (KONRADSEN et al., 2003).

REFLEXÕES

É sabido os efeitos deletérios dos agrotóxicos na saúde humana, as quais origina uma série de sinais e sintomas negativos, tanto para o agricultor, quanto para o meio ambiente, havendo a necessidade de uma ação preventiva de conscientização aos trabalhadores rurais, assegurando uma melhor qualidade de vida as pessoas que direta e indiretamente dependem do meio rural.

BIBLIOGRAFIA

1. AMBROSINI, M.B.; WITT, R.R. As intoxicações por agrotóxicos no meio rural e a atuação do enfermeiro. **R. Gaúcha Enferm.**, v. 21, n. 1, p. 5-21, 2000.
2. ARIAS, V.; ROJAS, C.D.; DIERKMEIER, C.G.; RIERA, B.C.; CABRERA, C.N. **Plaguicidas organoclorados**. Metepe, México: Centro Panamericano de Ecologia Humana y Salud, 1990. 91p.
3. BRANCO, S.M.; ROCHA, A.A. **Ecologia: Educação ambiental**. São Paulo: CETESB, 1980. 206p.
4. BRASIL. **Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989**. Legislação Federal de agrotóxicos e afins. Ministério da Agricultura e do Abastecimento, Brasília, p. 7-13. 1998.
5. CAMARGO, P. N. **Herbicidas orgânicos: fundamentos químicos-estruturais**. São Paulo: Manole, 1986. 275p.
6. DAMS, R.I. Pesticidas: Usos e perigos à saúde e ao meio ambiente. **Revista Saúde e Ambiente**, v. 7, n. 2, p. 37-44, 2006.
7. DOMINGUES, M.R.; BERNARDI, M.R.; ONO, E.Y.S.; ONO, M.A. Agrotóxicos: risco à saúde do trabalho rural. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 25, p. 45-54, 2004.
8. IPCS. **The WHO recommended classification of pesticides by hazard and Guidelines to classification 2000-2002**. Geneva: World Health Organization, 2002.
9. KONRADSEN, F.; VAN DER HOEK, W.; COLE, D. C.; HUTCHINSON, G.; DAISLEY, H.; SINGH, S.; EDDLESTON, M. Reducing acute poisoning in developing countries: options for restricting the availability of pesticides. **Toxicology**, v. 192, p. 249-261, 2003.
10. KÖRBES, D.; SILVEIRA, A.F.; HYPOLITO, M.A.; MUNARO, G. Alterações no sistema vestibulococlear decorrentes da exposição ao agrotóxico: revisão de literatura. **Rev. Soc. Bras. Fonoaudiol.**, v. 15, n. 1, p. 146-152, 2010.
11. LARINI, L. **Toxicologia**. São Paulo: Manole, 1987. 315p.
12. LIMA, F.J.C.; MARQUES, P.R.B.O.; NUNES, G.S.; TANAKA, S.M.C.N. Inseticida organofosforado metamidofós: Aspectos toxicológicos e analíticos. **Pesticidas: Rev. Ecotoxicol. e Meio Ambiente**, v. 11, p. 17-34, 2001.
13. MARICONI, F. A. M. **Inseticidas e seu emprego no combate às pragas**. 7 ed. São Paulo: Livraria Nobel, 1983. 466p.
14. MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO. **Vendas de defensivos agrícolas de 1992-2004**. Disponível em: <<http://www.agricultura.gov.br>>. Acesso em 09 de dezembro de 2010.
15. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Informações médicas de urgência nas intoxicações por produtos agrotóxicos**. Brasília, 1996.
16. MOREIRA, J.C.; JACOB, S.C.; PERES, F.; LIMA, J.S.; MEYER, A.; OLIVEIRA-SILVA, J.J.; SARCINELLI, P.N.; BATISTA, D.F.; EGLER, M.; FARIAS, M.V.C.; ARAÚJO, A.J.; KUBOTA, A.H.; SOARES, M.O.; ALVES, S.R.; MOURA, C.M.; CURI, R. Avaliação integrada do impacto do uso de agrotóxicos sobre a saúde humana em uma comunidade agrícola de Nova Friburgo, RJ. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 7, n. 2, p. 299-311, 2002.
17. MURRAY, D.L.; TAYLOR, P.L. Claim no easy victories: evaluating the pesticide industry's Global Safe Use campaign. **World Development**, v. 28, p. 1735-1749, 2000.
18. OLIVEIRA, M.L. **Segurança no trabalho de aplicação de agrotóxicos com turboatomizador e pulverizador de pistolas em citros, na região de Jaboticabal-SP**. 99 f. Dissertação (Mestrado em Agronomia) - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal. 2000.

19. OLIVEIRA, M. L.; MACHADO NETO, J. G. Use of Manganese as Tracer in the Determination of Respiratory Exposure and Relative Importance of Exposure Routes in the Safety of Pesticide Applicators in Citrus Orchards. **Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 70, p. 415-421, 2003.
20. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. **Proposta de uma metodologia para implantação de um sistema de vigilância à saúde de populações expostas a agrotóxicos em cinco estados do Brasil: Relatório final**. Brasília; 1996.
21. PERES, F.; ROZEMBERG, B.; ALVES, S.R.; MOREIRA, J.C.; OLIVEIRA-SILVA, J.J. Comunicação relacionada ao uso de agrotóxicos em região agrícola do Estado do Rio de Janeiro. **Revista Saúde Pública**, v. 35, n. 6, 2001.
22. PERES, F.; MOREIRA, J.C. **É veneno ou é remédio? Agrotóxicos, saúde e ambiente**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2003. 384p.
23. PERES, F.; MOREIRA, J.C.; CLAUDIO, L. Os impactos dos agrotóxicos sobre a saúde e o ambiente. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 12, n. 1, p. 4-5, 2007.
24. REIGART, J. R.; ROBERTS, J. R. **Recognition and management of pesticide poisonings**. 5.ed. Washington: EPA, 1999. 92p.
25. RIBAS, P.P.; MATSUMURA, A.T.S. A química dos agrotóxicos: impacto sobre a saúde e ensino. **Revista Liberato**, v. 10, n. 14, p. 149-158, 2009.
26. ROSS, J. H.; DRIVER, J. H.; COCHRAN, R. C.; THONGSINTHUSAK T.; KRIEGER, R. I. Could pesticide toxicology studies be more relevant to occupational risk assessment? **Annals of Occupational Hygiene**, v. 45, n. 1001, p. S5-S17, 2001.
27. RUEGG, E.F.; PUGA, F.R.; SOUZA, M.C.M.; UNGARO, M.T.S.; FERREIRA, M.S.; YOKOMIZO, Y.; ALMEIDA, W.F. **O impacto dos agrotóxicos sobre o ambiente, a saúde e a sociedade**. São Paulo: Ed. Icone, 1986. 94p.
28. SCHVARTTSMAN, S. **Intoxicações agudas**. 4ed. São Paulo: Sarvier, 1991.
29. SISTEMA NACIONAL DE INFORMAÇÕES TÓXICO-FARMACOLÓGICAS. **Evolução dos casos registrados de intoxicação humana por agente tóxico, Brasil 2007**. Publicado em 2009.
30. SOARES, W.; MORITZ, R.; ALMEIDA, V.R.; MORO, S. Trabalho rural e fatores de risco associados ao regime de uso de agrotóxicos em Minas Gerais, Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, v. 19, n. 4. 2003.
31. TÁCIO, M. B.; OLIVEIRA, M. L. de; MACHADO NETO, J. G. Eficiência de vestimentas hidrorrepelentes novas na proteção do tratorista em pulverizações de agrotóxicos em goiaba com o turbopulverizador. **Revista Brasileira de Fruticultura**, v. 30, n. 1. p. 106 - 111, 2008.
32. VAN HEMMEN, J.J. Agricultural pesticide exposure data bases for risk assessment. **Reviews of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 126, p. 1-85, 1992.
33. WARE, G. W. **Fundamentals of pesticides: a selfinstruction guide**. 3.ed. California: Thomson Publications Fresno, 1991. 307p.
34. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Public Health Impact of Pesticides Used in Agriculture**. Geneva: UNEP, 1990.

OS DIVERSOS TESTES PARA MENSURAÇÃO DA MOBILIDADE DA FLEXÃO DA COLUNA LOMBAR – UMA REVISÃO DE LITERATURA**VARIOUS TESTS TO MEASURE THE FLEXION OF LUMBAR SPINE – A LITERATURE REVIEW**

RAFAEL ROSSI DO NASCIMENTO. Acadêmico do Curso de Graduação em Fisioterapia da Faculdade INGÁ

RENAN LUIZ FERNANDES. Acadêmico do Curso de Graduação em Fisioterapia da Faculdade INGÁ

ELY CLÉA DA SILVA ZANATTA. Docente Mestre do Curso de Fisioterapia da Faculdade INGÁ

ANDREY ROGÉRIO CAMPOS GOLIAS. Professor Mestre do Curso de Fisioterapia da Faculdade Ingá.

Endereço para correspondência: Rua Antonio Vendramin, 1814. CEP 87704-180. Jd. Vitória. Paranavaí, Paraná, Brasil. andreyfisio@gmail.com

RESUMO

A mobilidade da coluna lombar pode ser mensurada de diversas formas, subjetivamente pela observação do indivíduo com o tronco totalmente fletido anteriormente ou utilizando-se dispositivos diversos. De modo geral, são escassos os métodos quantitativos precisos de medida do movimento de flexão anterior da coluna lombar e existem poucos estudos sobre a confiabilidade dos mesmos. Por isto, o presente artigo teve como objetivo compreender as avaliações quantificadas, que podem levar a resultados mais fidedignos e reprodutíveis, além de revelar as variadas formas de avaliação da mobilidade da flexão da coluna lombar e sugerir as padronizações, através de uma revisão da literatura. Para isto, foram realizadas buscas em livros, *sites* de literatura científica tais como *SciELO*, *Lilacs*, Biblioteca Virtual em Saúde, *Scirus* e revistas científicas do campo da Fisioterapia, o que forneceu informações atualizadas e confiáveis, para que assim, o conteúdo se mantivesse de acordo com pesquisas publicadas. De modo geral, observa-se que há discordância entre as várias formas de avaliar a mobilidade da coluna lombar, deixando a escolha do teste a critério do fisioterapeuta e, isto cabe a ele, pois tem uma gama de conhecimento para melhor aplicar sua avaliação.

PALAVRAS-CHAVE: Coluna lombar, Mobilidade, Mensuração.

ABSTRACT

The mobility of the lumbar spine can be measured by several ways, subjectively by individual observation and the trunk fully flexed or using several devices. In general, there are few accurate quantitative methods to measure the movement of lumbar spine and there are few studies on their reliability. In fact, this paper aims to understand quantitative methods that

could bring better results, and then reveal various ways to access lumbar spine mobility, suggesting patterns by a literature review. For this, some searches was done in books, sites as Scielo, Lilacs, Biblioteca Virtual em Saúde, Scirus and scientific magazines about physical therapy, that brought updated information about the subject. Generally, there are disagreements among the ways of evaluating the mobility of the lumbar spine, leaving the choice to the physiotherapist, because he has a wealth of knowledge to better implement their assessment.

KEYWORDS: Lumbar spine, Mobility, Evaluation.

INTRODUÇÃO

A amplitude de movimento da coluna lombar é frequentemente avaliada devido a sua importância na execução de movimentos e da incapacidade funcional provocada quando ocorre sua perda. Para isto, são utilizadas várias formas e métodos de avaliação. A mobilidade da flexão anterior do tronco pode ser compreendida de forma subjetiva, a partir da observação do indivíduo com o tronco totalmente fletido anteriormente, normalmente em posição ortostática (HAMILL & KNUTZEN, 1999), ou de forma objetiva, a partir de dados numéricos (avaliação quantitativa).

De modo geral, são escassos os métodos quantitativos precisos de medida do movimento de flexão anterior da coluna lombar, além de existirem poucos estudos sobre a confiabilidade dos mesmos (GIL, 1993).

Desta forma, têm-se diferentes métodos de medida do ângulo de flexão anterior do tronco, os quais utilizam diferentes pontos anatômicos de referência e que, de acordo com estudos prévios, podem alterar os resultados e, conseqüentemente, a confiabilidade do achados obtidos. De acordo com Rothstein (1995), confiabilidade é a consistência de uma medida, sendo que estará presente quando todas as condições forem mantidas constantes. Desta forma, espera-se que todas as mudanças obtidas nos dados reflitam apenas mudanças na variável de interesse. Quando os sistemas de medida não alcançam resultados confiáveis, as medidas não refletem a variabilidade verdadeira, devendo conter algum erro.

A confiabilidade intra-observador é também chamada de estabilidade ao longo do tempo, e confiabilidade inter-observadores, de estabilidade entre diferentes examinadores. Caso não tenha sido estabelecida a confiabilidade dos instrumentos, pouca credibilidade poderá ser depositada nos resultados obtidos ou nas conclusões extraídas a partir deles (GUCCIONE *et al.*, 1993).

Já que julga-se que avaliações quantificadas sejam mais fidedignas e reprodutíveis, além do que as pesquisas devem caminhar para o sentido de padronizá-las, o presente artigo visa compreender esta temática, revelar as variadas formas de avaliação da mobilidade da flexão da coluna lombar e sugerir as padronizações, realizando uma revisão de literatura.

Para tal, foram realizadas buscas em livros, *sites* de literatura científica tais como *Scielo*, *Lilacs*, Biblioteca Virtual em Saúde, *Scirus* e revistas científicas do campo da Fisioterapia, o que forneceu informações atualizadas e confiáveis, para que assim, o conteúdo se mantivesse de acordo com pesquisas publicadas. Destes, foram selecionados oito livros, que apresentavam informações sobre o objeto do presente estudo. A busca dos artigos científicos foi realizada a partir dos seguintes descritores: coluna lombar, mobilidade, goniometria, inclinômetro e Schober, sendo apresentados dezenove artigos. Destes, foram selecionados treze, segundo o tema abordado pelos autores e aqueles publicados entre 1991 e 2010. Após a coleta nestas bases, as informações foram selecionadas de acordo com o objetivo do estudo, discutidas, interpretadas e descritas no texto.

Conceitos

Para compreender as formas de análises da medida da flexão da coluna vertebral, é necessária uma revisão sobre alguns conceitos pertinentes da região. Quando examinada de perfil, a coluna vertebral do recém nascido tem uma única curvatura, de convexidade posterior. Quando a criança começa a levantar a cabeça, desenvolve-se uma curvatura cervical de convexidade anterior. De maneira similar, uma curvatura lombar desenvolve-se quando começa a andar. Se a curvatura lombar anterior for excessiva, é chamada de hiperlordose. Se a curvatura torácica for excessiva, é chamada de hipercifose. No plano frontal, a coluna vertebral é normalmente reta, sem qualquer curvatura lateral. Se existir uma curvatura lateral, fala-se em escoliose (LAHEY *et al.*, 1995).

A coluna vertebral é o principal eixo de suporte do corpo, provendo fixação para a cabeça, tórax e cintura pélvica. Embora seja a principal estrutura de suporte, sua constituição permite que o tronco tenha considerável flexibilidade. Além disso, protege a medula espinhal enquanto dispõe de aberturas entre vértebras adjacentes para a passagem dos nervos espinhais (SPENCE, 1991; SMITH *et al.*, 1997).

Os corpos vertebrais lombares são separados por discos intervertebrais segmentares e elásticos compostos de um anel fibroso e de um núcleo pulposo. O alcance de movimentação entre as vértebras é parcialmente determinado pela resistência do disco à distorção e, em parte, pelo ângulo e tamanho das superfícies articulares entre os processos. A movimentação vertebral é tanto maior quanto mais espessos forem os discos e tanto maiores forem as superfícies articulares. Ambas as condições se acham presentes na região lombar inferior (L4, L5 e S1), sendo que a movimentação entre L5 e S1 é maior do que a entre L1 e L2 (HOPPENFELD, 2003).

A movimentação da coluna lombar se compõe de: flexão, extensão, inclinações laterais e rotações, para os dois lados. Como não há restrição causada pelas costelas, esta região da coluna tem o alcance de flexão e de extensão maior do que o da coluna torácica (HOPPENFELD, 2003; CHEN, 2000).

Os músculos envolvidos na flexão anterior do tronco são o psoas maior e os que compõem o abdome, sendo o reto, o oblíquo externo, interno e o transversos (CIPRIANO, 1999). A flexão da coluna lombar requer o relaxamento do ligamento longitudinal anterior e o estiramento dos ligamentos supraespinhal, infraespinhal, flavum e longitudinal posterior, sendo limitada pelo tamanho dos corpos vertebrais (HOPPENFELD, 2003; PAQUET *et al.*, 1991).

Na coluna lombar, quando ocorre uma progressiva limitação da mobilidade com perda da flexão, esta resulta, sobretudo, da dor desencadeada pela mobilização vertebral (o paciente tende a imobilizar-se) e da contratura muscular paravertebral secundária a esta dor. Lentamente, os músculos paravertebrais atrofiam-se e a dificuldade de executar qualquer tipo de movimento aumenta substancialmente (SMITH *et al.*, 1997).

A diminuição da mobilidade da coluna lombar leva a dor e rigidez, o que provoca uma relação negativa entre a qualidade de vida e as conseqüências dessa redução da mobilidade. Efetivamente, com o aumento da restrição da mobilidade da coluna lombar, a função física diminui (com diminuição das capacidades físicas para executar as funções profissionais), o que exige um aumento dos gastos com medicação, que por sua vez, contribui negativamente ao nível da qualidade de vida (CHEN, 2000). Considerando qualidade de vida sob a perspectiva de saúde, é possível defini-la como sendo a satisfação global percebida pelo indivíduo, observada sob um ângulo de prioridades ou de hierarquia de necessidades como: capacidade intelectual, capacidade de realizar atividades diárias, diminuição ou se possível ausência de dor e sofrimento, preservação da sexualidade, sistema de auxílio social, capacidade de ser útil, um mínimo de felicidade e exercício da moralidade. Dessa forma, a diminuição da mobilidade da coluna lombar, como no movimento de flexão, leva a uma restrição e comprometimento na execução das atividades de vida diárias, e conseqüente diminuição da qualidade de vida do indivíduo (ISRAEL, 2000).

Métodos de avaliação da mobilidade da flexão da coluna lombar

Se julga-se importante apresentar uma boa mobilidade vertebral, essencialmente lombar, é necessário o conhecimento das formas de avaliar esta mobilidade, sendo que várias formas têm sido descritas para avaliá-la.

É possível avaliar a mobilidade da coluna lombar de forma passiva, colocando o paciente em decúbito lateral de frente para o avaliador, com a cabeça e o pescoço em alinhamento neutro. O avaliador permanece em pé de frente para o paciente tendo cuidado para não permitir a rotação do tronco a fim de que seus achados não sejam distorcidos. O avaliador dispõe seu dedo médio no interespaço entre os processos espinhosos de L5 e S1 e flexiona os quadris e os joelhos do paciente, criando flexão da coluna lombar. Nota-se então a abertura do espaço intervertebral. O avaliador pode estender levemente a coluna para obter um melhor senso de abertura e fechamento (GROSS *et al.*, 2002; GUCCIONE *et al.*, 1993).

Nota-se, nesta forma de avaliação, uma falta de quantificação do método, já que não é permitido mensurar a flexão da coluna lombar, se não somente perceber de maneira subjetiva esse movimento.

Segundo Gross *et al.* (2002), solicita-se ao paciente, que está em posição ortostática, que afaste os pés em 15 centímetros, mantenha os joelhos em extensão e tente alcançar com as mãos no sentido do chão sua maior mobilidade, sendo que o fisioterapeuta mantém-se atrás ou na lateral do paciente, observando sua coluna vertebral. Para o começo do movimento, deve-se solicitar ao paciente para inclinar a cabeça para frente, de modo a encostar a região mentoniana no tórax e soltando os braços, permitindo que o tronco role para frente, com as extremidades dos dedos voltadas para baixo. Então, se observa quanto de movimento está realmente vindo da coluna lombar. Esta é a forma clássica, que tem sido descrita como qualitativa ou subjetiva, pois não é possível mensurar a mobilidade específica da lombar apenas observando. É por este motivo que novos métodos têm surgido na literatura. Estes métodos serão descritos a seguir, sendo que em sua maioria utilizam a mesma manobra inicial, ou seja, o paciente em posição ortostática e solicitando-se a flexão para frente.

Medida do terceiro dedo da mão ao chão

Hoppenfeld (2003) descreve a medida dos dedos ao chão para testar a flexão e, para isso, deve-se pedir ao paciente para se curvar para adiante o mais que puder, mantendo os joelhos estendidos, tentando tocar os pés. Se ele não conseguir, então mede-se a distância da ponta dos dedos até o chão, especialmente do dedo médio. É interessante notar que há reversão da lordose lombar durante a flexão e que, no máximo, a porção inferior da coluna se aplanar. Os pacientes, cujos músculos paravertebrais se encontrem em espasmo, podem ser incapazes de atingir o alcance de flexão deste teste. Influências de encurtamentos musculares da cadeia posterior dos membros inferiores podem influenciar o teste, o que significa que esta forma de análise não é específica para a coluna lombar.

Neste mesmo movimento, para que os movimentos fiquem separados, o terapeuta pode estabilizar a pelve com seu próprio braço com a finalidade de limitar o grau de flexão do quadril. É preciso observar se está havendo suavidade do movimento ao se abrir cada nível intervertebral. Por fim, deve-se avaliar se a amplitude final está limitada por dor ou receio à dor (BOLINE *et al.*, 1992). Essa medida foi utilizada para complementar a avaliação fisioterapêutica de respirador bucal por Caromano *et al.* (2000), e além de ser empregada por Kerbauy & Caromano (2001) para avaliar os efeitos do treinamento físico em idosos.

Medida através da goniometria

Uma outra forma de quantificar a referida mobilidade seria através da goniometria, que surgiu para mensurar a amplitude de movimento articular e, com isso, determinar se

existem movimentos anormais que impeçam a mobilidade do indivíduo. A mensuração da amplitude de movimento é parte integral da avaliação fisioterapêutica, sendo provavelmente a técnica mais comumente usada na Fisioterapia. A confiabilidade das medidas goniométricas é afetada pelo procedimento de medida, tendo maior confiabilidade interavaliador quando todos os examinadores usam posições de teste e métodos de medida consistentes e bem definidos (NORKIN & WHITE, 1997).

Não há na literatura nacional e internacional estudos populacionais que padronizem as medidas de amplitude de movimento passiva e ativa para todas as articulações e que levem em consideração idade, sexo, cor e padrões antropométricos de forma sistematizada. Há, no entanto, um padrão utilizado para caracterizar a amplitude articular proposto por vários autores (KAPANDJI, 1999; KENDALL *et al.*, 1995; MARQUES, 1997). Segundo os mesmos, a flexão total da coluna lombar avaliada pela goniometria varia entre 90° e 95°. É realizada também com o paciente em posição ortostática, devendo posicionar o goniômetro lateralmente ao quadril, sendo que seu eixo deve estar no trocânter maior do fêmur, e as hastes mantidas no alinhamento do tronco e do fêmur. Desta forma, ao solicitar-se que o indivíduo tente alcançar seus pés com os joelhos em extensão, é possível mensurar a amplitude do movimento.

A goniometria tem sido muito utilizada na prática clínica, no que se refere à mensuração da amplitude de movimento (ADM) articular, como empregada nos estudos de Venturni *et al.* (2006) na avaliação da ADM de dorsiflexão do tornozelo. Estudos realizados por Brosseau *et al.* (1997), utilizaram a goniometria para avaliação da ADM da flexão de joelhos em indivíduos saudáveis e, além disso, Sabari *et al.* (1998), empregaram a goniometria para a avaliação da ADM de ombro.

Na cinesiologia clínica, a mensuração da mobilidade da coluna lombar é obtida através da observação da flexão anterior do tronco em posição ortostática, o que torna a avaliação subjetiva e susceptível a erros por parte do observador. Esse movimento de flexão é a soma dos micro-movimentos entre as vértebras lombares, que quando a flexão anterior do tronco acontece, cada articulação contribui de forma única para a execução do macro movimento da flexão da coluna lombar (GROSS *et al.*, 2002; HAMILL & KNUTZEN, 1999). A goniometria tem por função avaliar a amplitude de movimento de uma articulação, isoladamente. Na flexão da coluna lombar ocorre a soma de diversas articulações lombares, de vários níveis, o que pode revelar-se como uma desvantagem do uso da goniometria para a mensuração desse movimento composto pela soma de diversos micro-movimentos (KAPANDJI, 1999).

Medida através do inclinômetro

O inclinômetro é um instrumento de fácil utilização, porém não se encontra muito difundido na prática clínica do fisioterapeuta. Além disso, é um aparelho que apresenta um custo mais alto quando comparado ao goniômetro universal. É de fácil manuseio pelo examinador e independe das referências anatômicas utilizadas na goniometria. A confiabilidade é a estimativa do erro de uma medida, ou seja, o quanto seu valor obtido varia em relação ao valor real. Portanto, demonstra a consistência das medidas obtidas por um instrumento ou por um examinador nas mesmas condições de avaliação. A variação do erro encontrada nestas condições é chamada de erro sistemático (PORTNEY & WATKINS, 2000).

O inclinômetro é utilizado em diversos estudos, podendo-se destacar Jordan (2000) e Capuano-Pucci (1991), que empregaram-o para avaliação da ADM da coluna cervical. Além disso, Bennel *et al.* (1998) utilizaram o referido material para avaliar a ADM da dorsiflexão de tornozelo e Winter *et al.* (2004) para mensurar a ADM da articulação do ombro.

Já para a coluna vertebral, Cipriano (1999) descreve que o paciente encontra-se em pé e a coluna lombar na posição neutra, coloca-se o primeiro inclinômetro sobre o processo

espinhoso de T12 no plano sagital e o segundo inclinômetro no sacro, também no plano sagital. Deve-se zerar ambos os inclinômetros, instruir o paciente para flexionar o tronco para frente e registrar as inclinações de ambos os instrumentos, subtraindo a inclinação sacra da inclinação em T12 para obter o ângulo de flexão lombar, sendo que valores normais variam de 44 a 66°, conforme a idade e o gênero (tabela 1).

TABELA 1. Valores da mobilidade da coluna lombar para homens e mulheres com idade entre 15 e mais de 61 anos.

Idade	Homens	Mulheres
15-30 anos	66°	58°
31-60 anos	49°	67°
> 61 anos	60°	44°

Fonte: SPENCE, 1991.

Medidas com a fita métrica

Gross *et al.*, (2002) e Magee (2005) descrevem outra forma para avaliar a referida mobilidade, que parece ser mais específica. É realizada ao medir-se a distância dos processos espinhosos de T12 a S1 enquanto o paciente estiver na posição neutra (em posição ortostática) e na máxima flexão. Nesta última forma, para julgar-se uma amplitude como normal, a distância deverá ser de 7 a 8 centímetros de diferença entre a posição fletida máxima e ortostática.

Outro teste realizado com fita métrica é chamado de Shöber (MAGEE, 2005), sendo que a marcação deve ser realizada no nível de S2, além de 5 centímetros abaixo e 10 acima. Então, mede-se a distância entre os referenciais externos, primeiro na posição neutra e depois em flexão. Assim, registra-se a diferença entre as medidas. Tem-se como valor de normalidade, o acréscimo de 3 a 5 centímetros após o movimento. Esse tipo de medida foi empregado por Cardoso *et al.* (2007) para mensurar a mobilidade da coluna lombar em estudantes universitários e por Macedo *et al.* (2009) com indivíduos portadores de lombalgia.

Medidas por fotografias

Há vários métodos disponíveis na literatura para a medida angular da flexão anterior do tronco por meio de traçados sobre fotografias. A diferença entre os métodos consiste nos diferentes pontos anatômicos utilizados como referência para esses traçados (POTVIN, 1997).

O método de medida angular de Whistance *et al.* (1995), utiliza a sétima vértebra cervical (C7), a espinha ilíaca ântero-superior (EIAS) e o trocânter maior do fêmur como pontos anatômicos de referência para o traçado do ângulo, sendo que este é obtido a partir de duas linhas: uma que une a EIAS ao trocânter maior do fêmur e outra que une C7 à EIAS. Através do método de medida angular de Whistance, deve-se obter como normal um valor de 72,31° ($\pm 6,89^\circ$) para o referido movimento.

Outro procedimento que mede a flexão do tronco por intermédio de cálculos angulares foi proposto por Chaffin *et al.* (1991), e é realizado pelo traçado de uma linha que cruza os centros articulares do ombro e do quadril na vertical. Esses pontos de referência são amplamente utilizados pela cinesiologia (SATO *et al.*, 2001; DOPF *et al.*, 1994). Obtém-se como normal um valor de 116, 65° ($\pm 11,09^\circ$) para o movimento de flexão da coluna lombar.

As medidas por fotografias foram empregadas também por Farah & Tanaka (1997) para mensurar a mobilidade da coluna cervical e do tronco em portadores de alterações miofuncionais orais.

Uma técnica fotométrica que utiliza marcadores mais próximos à coluna vertebral foi proposta por Vieira *et al.* (2001). Emprega um método de traçado, no qual marcadores

perpendiculares são fixados sobre os processos espinhosos da coluna vertebral (sétima vértebra cervical, C7, e primeira vértebra sacral, S1), possibilitando isolar o movimento daquele segmento da coluna vertebral.

Medidas por radiografias

A radiografia também pode ser utilizada para mensuração da mobilidade da coluna lombar e é realizada utilizando a incidência em perfil com paciente em posição ortostática com flexão máxima da coluna lombar (ABREU *et al.*, 2007). É realizada traçando-se quatro linhas: 1ª – na borda superior de L1; 2ª – na borda superior de L5; 3ª – na borda inferior de L5; 4ª – na borda superior de S1 (PROPST-PROCTOR *et al.*, 1983; WILTSE & WINTER, 1983). A partir dessas linhas determinam-se os seguintes ângulos:

- A1: ângulo da lordose lombar, entre a 1ª e a 3ª;
- A2: ângulo da lordose lombar, entre a 1ª e a 2ª;
- A3: ângulo da lordose lombossacra ou lordose total, entre a 1ª e a 4ª;
- A4: ângulo da articulação lombossacra, entre a 3ª e a 4ª;
- A5: ângulo da cunha de L5, entre a 2ª e a 3ª.

O valor médio do ângulo da flexão da coluna lombar, aferida do topo de L1 à base de L5, proposto por Propst-Proctor *et al.* (1983), é de 40°, em ortostatismo. Esse método parte do princípio que o movimento de flexão da coluna lombar é resultado da soma dos micro-movimentos entre as vértebras lombares, sendo este captado pela radiografia, o que permite uma mensuração mais próxima da realidade.

Análises por radiografias têm sido realizadas em vários estudos, como no de Abreu *et al.* (2007), que utilizaram a medida por radiografias para avaliação clínico-radiográfica da mobilidade lombar e Souza (2001), que empregou a técnica em pacientes com espondilite anquilosante.

Uma dificuldade que propõe-se como importante é a dificuldade de certos serviços na solicitação e na realização da radiografia, não apenas pelo custo mas pela disponibilidade dos serviços, o que se revela como uma limitação.

Desta forma, têm-se diferentes métodos de medida do ângulo de flexão anterior do tronco, os quais utilizam diferentes pontos anatômicos de referência e que, de acordo com estudos prévios, podem alterar os resultados e, conseqüentemente, a previsão do risco presente nas atividades ocupacionais analisadas (MAYER *et al.*, 1995). Dessa forma, observa-se a existência de diversos métodos diferentes entre si, o que pode ser um ponto negativo, quando não se tem uma padronização na forma de avaliar.

REFLEXÕES

Para uma avaliação fidedigna, o instrumento usado deve ter validade, pois só dessa forma é que a avaliação terá algum valor. Vários são os testes para a mensuração da mobilidade da coluna lombar e, de certa forma, estes testes apresentam deficiências e contradições. Os testes apresentados demonstram que há uma grande variedade de opções para mensurar a mobilidade da coluna lombar durante a flexão anterior, e mostra a grande diversidade no modo da avaliação, sendo que há a presença da subjetividade. De modo geral, observa-se que há discordância entre as várias formas de avaliação, deixando a escolha do teste a critério do fisioterapeuta e, isto cabe a ele, pois tem uma gama de conhecimento para melhor aplicar a sua avaliação.

Dentre as diversas formas de avaliar a mobilidade da coluna lombar, destacam-se as descritas por Hoppenfeld (2003), com a medida do terceiro dedo ao chão, teste de Shöber, descrito por Magee (2005), goniometria e método de medida angular de Whistance *et al.*

(1995). Mesmo sendo os mais utilizados, falta-lhes a padronização, sendo que esta medida, nem sempre está sob condições constantes, o que faz com que ocorram mudanças além da variável de interesse. Além disso, condições como espasmos das musculaturas paravertebrais ou encurtamentos musculares da cadeia posterior dos membros inferiores podem influenciar o teste, o que torna a análise não específica para a coluna lombar levando à um resultado errôneo.

A técnica fotométrica utiliza marcadores próximos à coluna vertebral, em que marcadores perpendiculares são fixados sobre os processos espinhosos da coluna vertebral. Neste procedimento, a medida da flexão anterior da coluna vertebral é obtida de uma forma mais próxima da real, já que as referências anatômicas para o cálculo do ângulo são as próprias vértebras.

Dessa forma, torna-se necessária a realização de pesquisas voltadas à antropometria, especialmente no que se refere à mobilidade da coluna lombar, para que assim, sejam propostos padrões de normalidade e métodos padronizados visando uma maior confiabilidade dos resultados.

REFERÊNCIAS

1. ABREU, A. V.; et al. Avaliação clínico-radiográfica da mobilidade lombar. **Revista Brasileira de Ortopedia**. São Paulo, v. 42, n. 10, Oct. 2007.
2. BENNEL, K.; et al. Intra-rater and inter-rater reliability of a weight-bearing lunge measure of an ankle dorsiflexion. **Australian Journal of Physiotherapy**. 44(3):175-80 1998.
3. BOLINE, P. D.; et al. Interexaminer reliability and discriminant validity of inclinometric measurement of lumbar rotation in chronic low-back pain patients and subjects without low-back pain. **Spine**, v. 17, n. 3, pp. 335-338, 1992.
4. BROSSEAU, L.; et al. Intratester and intertester reliability and criterion validity of the parallelogram and universal goniometers for active knee flexion in healthy subjects. **Physiotherapy Research International**. 2(3):150-66, 1997.
5. CAPUANO-PUCCI, D. R. W. Intratester and intertester reliability of the cervical range of motion device. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**. 72(4):338-41, 1991.
6. CARDOSO, J. R.; et al. Confiabilidade intra e interobservador da análise cinemática angular do quadril durante o teste sentar e alcançar para mensurar o comprimento dos isquiotibiais em estudantes universitários. **Revista Brasileira de Fisioterapia**., São Carlos, v. 11, n. 2, Apr. 2007.
7. CAROMANO, F. A.; GODOY, P.; NIITSUMA, L. E. M. Avaliação funcional fisioterapêutica do respirador bucal. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**. 4(2):111-20, 2000.
8. CHAFFIN, D. B.; et al. **Occupational biomechanics**. 2ª ed. Ed. Wiley-Interscience, New York. 1991.
9. CHEN, Y. L. Accuracy and repeatability of the stick marker technique for external measurement of the sacral angle during trunk flexion. **International Journal of Industrial Ergonomics**, v. 26, pp. 101-107, 2000.
10. CIPRIANO, J. J. **Manual fotográfico de testes ortopédicos e neurológicos**. 3ª ed. São Paulo: Manole, 1999.
11. DOPF, C. A.; et al. Analysis of spine motion variability using a computerized goniometer compared to physical examination a prospective clinical study. **Spine**, v. 19, n. 5, pp. 586-595, 1994.
12. FARAH, E. A.; TANAKA, C. Postura e mobilidade da coluna cervical e do tronco em portadores de alterações miofuncionais orais. **Revista da APCD**. 51:171-5, 1997.
13. GIL, H. J. C. Perspectivas e requisitos para a atuação preventiva da fisioterapia nas lesões músculo-esqueléticas. **Fisioterapia em Movimento**, v. 5, n. 2, pp. 63-68, 1993.
14. GROSS, J.; FETTO, J.; ROSEN, E. **Exame musculoesquelético**. 2ª ed. São Paulo: Artmed, 2002.
15. GUCCIONE, A. A.; CULLEN, K. E.; O'SULLIVAN, S. B. Avaliação funcional. In: **Fisioterapia – avaliação e tratamento**. 2. ed. São Paulo: Manole, 1993.
16. HAMILL, J.; KNUTZEN, K. M. **Bases biomecânicas do movimento humano**. São Paulo: Manole, 1999.
17. HOPPENFELD, S. **Propedêutica ortopédica: coluna e extremidades**. São Paulo: Atheneu, 2003.
18. ISRAEL, V. L. Hidroterapia: Proposta de um Programa de Ensino no Trabalho com o Lesado Medular em Piscina Térmica. **Fisioterapia em Movimento**. 13:1,111-127; 2000.
19. JORDAN, K. Assessment of published reliability studies for cervical spine range of motion measurement tools. **Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics**. 23:180-95; 2000.
20. KAPANDJI, A. I. **Fisiologia Articular**. 5ª ed. São Paulo: Panamericana, 1999.

21. KENDALL, F. P.; MCCREARY, E. K.; PROVANCE, P. G. **Músculos provas e funções**. São Paulo: Manole, 1995.
22. KERBAUY, R. R.; CAROMANO, F. A. Efeitos do treinamento e da manutenção da prática de atividade física em quatro idosos sedentários saudáveis. **Revista de Fisioterapia da Universidade de São Paulo**, São Paulo - SP, v. 8, n. 2, p. 72-80, 2001.
23. LAHEY, M. A.; et al. Intraclass correlations: there's more than meets the eye. **Psychological Bulletin**, v. 93, n. 3, pp. 586-595, 1995.
24. MACEDO, C. S. G.; et al. Study of validity and intra and inter-observer reliability of modified-modified Schöber test in subjects with low-back pain. **Fisioterapia e Pesquisa**. São Paulo, v. 16, n. 3, set. 2009.
25. MARQUES, A. P. **Manual de goniometria**. São Paulo: Manole, 1997.
26. MAYER, R. S.; et al. Variance in the measurement of sagittal lumbar spine range of motion among examiners, subjects, and instruments. **Spine**, v. 20, n. 13, p. 1489-1493, 1995.
27. NORKIN, C.C.; WHITE, D. **Medida do movimento articular: manual de goniometria**. 2ª ed. Artes Médicas, 1997.
28. PAQUET, N.; et al. Validity and reliability of a new electrogoniometer for the measurement of sagittal dorsolumbar movements. **Spine**, v. 16, n. 5, pp. 516-519, 1991.
29. PORTNEY, L. G; WATKINS, M. P. **Foundations of clinical research applications to practice**. New Jersey: Prentice-Hall. p.61-75; 2000.
30. POTVIN, J. R. Use of NIOSH inputs to calculate lumbosacral compression forces. **Ergonomics**, v. 40, n. 7, pp. 697-707, 1997.
31. PROPST-PROCTOR, S. L.; et al. Radiographic determination of lordosis and kyphosis in normal and scoliotic children. **Journal of Pediatric Orthopaedics**. 3(3):344-6; 1983.
32. ROTHSTEIN, J. M. Measurement and clinical practice: theory and application. In: **Measurement in physical therapy**. Ed. Jules M. Rothstein, Churchill Livingstone, 1995.
33. SABARI, J. S.; et al. Goniometric assessment of shoulder range of motion: comparison testing in supine and sitting positions. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**. 79:647-51; 1998.
34. SATO, T. O.; et al. Comparative study of two photometric methods to record forward flexion of the trunk. International Scientific Conference on Prevention of Work Related Musculoskeletal Disorders, 4., 2001, Amsterdam. **Anais**. Amsterdam, Holland, 2001.
35. SMITH, L. K.; WEISS, E. L.; LEHMKUHL, L. D. **Cinesiologia clínica de Brunnstrom**. 5ª ed. São Paulo: Manole, 1997.
36. SOUZA, A. S. Espondilite anquilosante: avaliação pulmonar pela tomografia computadorizada de alta resolução e mobilidade das paredes torácicas. **Radiologia Brasileira**, São Paulo, v. 34, n. 4, Aug. 2001.
37. SPENCE, A. P. **Anatomia humana básica**. 2ª ed. São Paulo: Manole, 1991.
38. VENTURNI, C.; et al. Confiabilidade de dois métodos de avaliação da amplitude de movimento ativa de dorsiflexão do tornozelo em indivíduos saudáveis. **Acta Fisiatra**. 13(1):41-5; 2006.
39. VIEIRA, E. R.; et al. Confiabilidade de uma nova técnica para a mensuração do movimento de flexão anterior da coluna lombar. **Congresso Brasileiro de Biomecânica**, 9, 2001, Gramado. Escola de Educação Física da UFRGS, pp. 89-94, 2001.
40. WHISTANCE, R. S.; et al. Postural adaptations to workbench modifications in standing workers. **Ergonomics**, v. 38, n. 12, pp. 2485-2503, 1995.
41. WILTSE, L. L.; WINTER, R. B. Terminology and measurement of spondylolisthesis. **The Journal of Bone and Joint Surgery**. 65(6):768-72; 1983.
42. WINTER, A. F.; et al. Inter-observer reproducibility of measurements of range of motion in patients with shoulder pain using a digital inclinometer. **BMC Musculoskeletal Disorders**. 5:18, 2004.

**ABORDAGENS FISIOPATOLÓGICAS E EPIDEMIOLÓGICAS DA
ARTRITE REUMATÓIDE - ARTIGO DE REVISÃO****APPROACHES AND EPIDEMIOLOGICAL PHYSIOPATHOLOGICAL OF
RHEUMATOID ARTHRITIS - REVIEW ARTICLE**

RENAN LUIZ FERNANDES. Acadêmico do curso de graduação em Fisioterapia da
Faculdade INGÁ

RAFAEL ROSSI DO NASCIMENTO. Acadêmico do curso de graduação em Fisioterapia da
Faculdade INGÁ

ANDREY ROGÉRIO CAMPOS GOLIAS. Docente Mestre do Curso de Fisioterapia da
Faculdade INGÁ

ELY CLÉA DA SILVA ZANATTA. Docente Mestre do Curso de Fisioterapia da Faculdade
INGÁ

GISELE BUSS. Docente Mestre do Curso de Fisioterapia da Faculdade INGÁ

Endereço para correspondência: Rua Paraíba, 2065 Centro, CEP: 87708-210, Paranavaí,
Paraná, Brasil. elyclea@gmail.com

RESUMO

A artrite reumatóide (AR) é uma doença auto-imune, de etiologia desconhecida, acomete o tecido conjuntivo, e gera alterações nas articulações, tendões e estruturas periarticulares. Manifesta-se através dos sinais de inflamação na membrana sinovial. O acometimento sistêmico consiste em nódulos subcutâneos, acometimentos pulmonares, oculares, alterações hematológicas, renais, neurológicas e cardíacas. Para a execução deste trabalho foi realizado buscas em livros de reumatologia, *sites* científicos, e além de pesquisas no DATASUS e DATAPREV no período de agosto de 2008 a setembro de 2009 buscando dados acerca da AR, tais como número de internamentos, óbitos, gastos, dentre outros. O trabalho teve por objetivo realizar uma revisão da literatura sobre a abordagem fisiopatológica e um levantamento epidemiológico na região de Maringá, acerca da AR. Conclui-se que a AR acomete predominantemente pessoas numa faixa etária entre 20 e 75 anos de idade e os dados do SUS apontaram que mais de 25.000 pessoas foram diagnosticadas com AR, e os gastos na região sul foram aproximadamente três vezes maiores do que a região nordeste, evidenciando-se assim a necessidade de uma intervenção interdisciplinar dos profissionais da área da saúde, em busca da prevenção secundária e terciária, para minimizar as complicações do paciente com AR.

PALAVRAS-CHAVE: Artrite Reumatóide, Fisiopatologia, Epidemiologia.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease of unknown etiology, affects connective tissues and generates changes in the joints, tendons and periarticular structures. Manifested by signs of inflammation in the synovial membrane. Systemic involvement consists of subcutaneous nodules, lung involvement, ocular, hematological, renal, neurological and cardiac diseases. For the execution of this work was carried out searches in rheumatology books, scientific sites, and in addition to research and DATASUS DATAPREV from August 2008 to September 2009 seeking information about the RA, such as number of hospitalizations, deaths, expenses, among others. The study aimed to conduct a literature review on the pathophysiological approach and an epidemiological survey in the region of Maringá, on RA. We conclude that RA affects predominantly people in the age group between 20 and 75 years of age and SUS data indicate that over 25,000 people were diagnosed with RA, and spending in the southern region were nearly three times larger than the region northeast, demonstrating the need for an interdisciplinary intervention of health professionals in pursuit of secondary and tertiary prevention to minimize the complications of patients with RA.

KEYWORDS: Rheumatoid Arthritis, Pathophysiology, Epidemiology.

INTRODUÇÃO

Artrite Reumatóide

A Artrite Reumatóide (AR) foi descrita por Augustin-Jacob & Landré-Beauvais em 1800, com o nome de Gota Astênica (KULKAMP *et al.*, 2009). Em 1907, o nome mudou para Artrite Reumatóide, termo atribuído por Sir Archibald Garrod.

A definição de AR é muitas vezes imprecisa, mas o termo é normalmente usado para descrever uma poliartrite simétrica, persistente e destrutiva, muitas vezes associada com o fator reumatóide ou com resultados positivos em testes de anticorpos contra peptídeos cíclicos citrulinados (anti-CCP). (COMBE *et al.*, 2007).

De acordo com Moreira e Carvalho (2001); Kulkamp *et al.* (2009) é conceituada como uma doença auto-imune, sistêmica, de etiologia desconhecida, e que acomete o tecido conjuntivo, e gera alterações nas articulações, tendões e estruturas periarticulares. Manifesta-se através dos sinais de uma inflamação na membrana sinovial.

É caracterizada como uma doença crônica que leva à deformidade e à destruição das articulações, em virtude da erosão óssea e da cartilagem. Acomete cerca duas vezes mais mulheres que homens e sua incidência aumenta conforme a idade (LAURINDO *et al.*, 2002; SKARE, 1999).

Skare (1999) e Yoshinari & Bonfá (2000) complementam que 50 % dos indivíduos com AR deixam suas atividades ocupacionais após 10 anos, a contar do início da doença. Além do mais, apontam que a inflamação da sinóvia ocorre intensamente no início do quadro, e as erosões ósseas surgem já nos dois primeiros anos da doença, comprometendo a função das estruturas anatômicas envolvidas (YOSHINARI & BONFÁ, 2000).

Para a execução deste trabalho foi realizado buscas em livros de Reumatologia, sites científicos, e além de pesquisas no DATASUS e DATAPREV no período de agosto de 2008 a setembro de 2009 buscando dados acerca da AR, tais como número de internamentos, óbitos, gastos, dentre outros.

Esse trabalho teve como objetivo, discorrer sobre aspectos clínicos da artrite reumatóide enfatizando sua fisiopatologia e epidemiologia, custos e internações do município de Maringá-Pr, levando em consideração os dados obtidos no DATASUS e correlacionar com as macrorregiões com maior incidência de casos.

Inflamação

Segundo Kumar *et al.* (2004), a inflamação é fundamentalmente uma resposta de caráter protetor cujo objetivo final é liberar o organismo da causa inicial da lesão celular e das conseqüências da mesma. Ocorre como resposta inespecífica caracterizada por uma série de alterações que tende a limitar o efeito da agressão (MONTENEGRO & FRANCO, 2006).

O agente inflamatório age sobre os tecidos e induz a liberação de mediadores que, ao agirem nos receptores existentes nas células da microcirculação e nos leucócitos, produzem o aumento da permeabilidade vascular e exsudação de plasma e de células sanguíneas para o interstício. Cessada a ação do agente inflamatório, reduz-se a liberação dos mediadores, a microcirculação recupera o estado hemodinâmico original, o líquido e as células exsudadas voltam à circulação sanguínea geralmente pelos vasos linfáticos (BRASILEIRO FILHO, 2006).

A inflamação apresenta duas fases bem diferenciadas; aguda e crônica. A fase aguda tem uma evolução relativamente breve, com uma duração que oscila entre minutos, horas e poucos dias; suas características principais são a exsudação do líquido e das proteínas plasmáticas, e a migração de leucócitos. A inflamação crônica tem uma duração maior e se caracteriza histologicamente pela presença de linfócitos e macrófagos, a proliferação de vasos sanguíneos, fibrose e necrose tecidual (KUMAR *et al.*, 2004).

A resposta vascular e celular das formas agudas e crônicas da inflamação está mediada por fatores químicos procedentes do plasma ou das células e que são ativados pelo próprio estímulo inflamatório. Estes mediadores atuam de forma seqüencial ou em combinação, e em fases posteriores amplificam a resposta inflamatória e influem na sua evolução (KUMAR *et al.*, 2000).

Se a inflamação aguda é reconhecida pelos seus sinais cardinais clássicos, tais como dor, calor, rubor, edema e perda da função, não há como negar que a AR está vinculada a inflamação aguda, e se a cronicidade é avaliada pela duração, em semanas, meses ou anos, é inegável que a AR é um exemplo de inflamação crônica, que trás conseqüências irreparáveis ao indivíduo que a desenvolve (GLYNN, 1968; KUMAR *et al.*, 2005).

Conceito e etiologia

A Artrite reumatóide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica, crônica e progressiva, que acomete preferencialmente a membrana sinovial, podendo levar à destruição óssea e cartilaginosa. Eventualmente, pode haver acometimento de outros sistemas, tal como, o sistema cardiovascular, sendo uma das principais causas de morte prematura da AR (MOTA *et al.*, 2010; TORIGOE & LAURINDO, 2010).

Skare (1999) descreve que a AR não tem causa conhecida, porém aponta possíveis candidatos para o desenvolvimento desta patologia, os quais são eles: agentes infecciosos exógenos, certas proteínas do tecido conjuntivo e imunoglobulinas alteradas. Vírus e bactérias, há longo tempo, têm sido suspeitos de desencadarem o processo da AR. Numerosos patógenos como: *Mycoplasma*, *Proteus*, *Clostridium*, retrovírus e o vírus do Epstein-Barr têm sido relacionados à patogenia da AR e se um agente infeccioso tem um papel etiológico, um grande número de diferentes agentes pode estar envolvido, atuando como um estímulo não específico junto a outro fator predisponente (ROOK, 1993).

Chiarello *et al.* (2005) descrevem que pode existir um auto-antígeno ainda desconhecido que gera uma resposta antígeno-específico na própria sinóvia, esta mediada por linfócitos T, que através da liberação de interleucinas, atraíam e ativariam macrófagos, células mononucleadas e outras células plasmáticas. Estudos relatam ainda que a herança genética, especialmente em indivíduos que o HLA-DR4 encontra-se em homozigose ou com alelos apresentando seqüências semelhantes na região 70-74, têm sintomas articulares e extra articulares mais agressivos, ou seja, a presença de dois alelos confere maior suscetibilidade genética à doença, além de haver alterações neuroendócrinas relacionando-se ao surgimento da AR (MOREIRA & CARVALHO, 2001; PINA, 2009).

Fisiopatologia da artrite reumatóide

A artrite reumatóide é um processo inflamatório intenso da membrana sinovial, caracterizado pela hipertrofia, hiperplasia e transformação funcional dos sinoviócitos, podendo aumentar em cem vezes. Um estímulo antigênico inicia o processo inflamatório em indivíduos geneticamente predispostos e condições ambientais favoráveis. A sinovite é uma resposta imunológica a esse antígeno, tornando-se crônica pela secreção local de citocinas e outros mediadores inflamatórios (YOSHINARI, 2000). Ocorre hipertrofia às custas de macrófagos e fibroblastos transformados, produtores de mediadores inflamatórios. As principais interleucinas são a IL-1, IL-6 e TNF, e em 70% dos pacientes é encontrado o fator reumatóide (VANNUCCI, 2003); (SILVEIRA *et al.*, 2006).

O termo “Pannus” é a designação do tecido inflamatório neoformado, a partir da membrana sinovial de uma articulação. Esse tecido cresce sobre a cartilagem articular, revestindo-a e ligando-se a ela de tal forma que não é possível ser destacada. A invasão da cartilagem pelo “pannus” leva a degradação do colágeno tipo II por metaloproteinases da matriz (MMPs), e por outras enzimas produzidas por células sinoviais e condrócitos quando estimulados por citocinas, como TNF α , IL1, IL6, IL 17 e oncostatina (REGO, 2010).

As proteinases ditas, metaloproteinases de membrana tipo 1 (MMP-1) medeiam a ação do “pannus” na cartilagem. Além do colágeno tipo II, o proteoglicano agrecan é outro importante componente da cartilagem. Este proteoglicano confere a cartilagem propriedades de resistência à compressão, mantendo as moléculas de água nos tecidos. Na AR, há diminuição do agrecan na cartilagem, devido a ação de agrecanases, pertencentes a família das metaloproteinases ADAMTS (Desintegrina-metaloproteases com um domínio idêntico a trombospondina). Em relação às metaloproteinases pode haver um desequilíbrio entre sua atividade e de seus inibidores – TIMP (*inibidores teciduais* de metaloproteinase) (MILLER *et al.*, 2009).

As erosões ósseas ocorrem precocemente na AR e de forma irreversível. Nesta doença, o equilíbrio entre a reabsorção e a formação óssea está alterado, com aumento da reabsorção. Esta é mediada pelos osteoclastos, células multinucleadas, que existem em grande quantidade na articulação afetada (SATO & TAKAYANAGI, 2006).

O fator reumatóide é anticorpo anti IgG produzido contra IgG alterada. Essa modificação pode ser uma redução nos padrões de glicosilação do IgG resultando em IgG anormal. A presença de imunoglobulinas (IG) e o fator reumatóide são evidentes agentes potencializadores para a artrite reumatóide (SILVEIRA *et al.*, 2006). Agentes etiológicos hidrolases lisossômicas levaria a uma redução dos padrões de glicosilação do IgG, contribuindo para a formação do fator reumatóide contra o IgG alterado. A presença do fator reumatóide na artrite reumatóide aumenta a presença de nódulos subcutâneos, vasculite e envolvimento poliarticular.

Ainda Silveira, Boery & Boery (2006), afirmam que a perpetuação da inflamação é devido à reação imunológica envolvendo CAA (Células Apresentadoras de Antígeno), os linfócitos TCD4, e possível persistência do antígeno. As IgG atuam ativando a via de complemento mediando a inflamação. Essa reação se amplia com a produção destas citocinas e outras, como o fator de crescimento pelos macrófagos, sinoviócitos, fibroblastos e células endoteliais. A deficiência de inibidores de IL-1, IL-2 e TNF em conjunto com a superprodução de citocinas contribuem para cronicidade da inflamação (YOSHINARI, 2000); (MOREIRA & CARVALHO, 2001); (CARVALHO *et al.*, 2008).

No líquido sinovial da artrite reumatóide, predominam polimorfonucleases atraídas pelas IL-8, produtos de ativação do complemento e do metabolismo do ácido araquidônico. As células ativadas dão origem às prostoglandinas, radicais livres e liberam enzimas proteolíticas que associadas as metaloproteinases liberadas pelos macrófagos ativados e fibroblastos (em resposta ao IL-1 e TNF), promovem degradação das macromoléculas do tecido conectivo e destruição do tecido cartilaginoso e ósseo (YOSHINARI, 2000).

Ocorre formação da extensa rede de vasos sanguíneos na membrana sinovial, induzidos pelos macrófagos, mediados pelas citocinas. Concomitante a isso, linfócito se alojam na membrana sinovial, induzindo a neovascularização, tudo isso contribui para o aspecto edematoso da sinóvia. (VANNUCCI, 2003).

Microscopicamente, a sinovite é caracterizada pela fase de exsudação, infiltração celular e por fim a formação de um tecido de granulação. Na fase de exsudação o edema é acentuado na superfície interna da membrana sinovial. Na infiltração há predomínio de linfócito TCD4. A fase crônica apresenta membrana sinovial hiperplasiada e hipertrofiada que forma um tecido de granulação que recobre a cartilagem e o osso subcondral, denominado pannus (MOREIRA & CARVALHO, 2001). Esse novo tecido é invasivo e composto por células que produzem grande quantidade de enzimas destrutivas, que progressivamente substitui a cartilagem hialina sendo fundamental para a formação da fase crônica. O resultado final é a anquilose fibrosa ou óssea

Fatores desencadeantes da Artrite reumatóide

Dentre os fatores genéticos, acredita-se que a distribuição não aleatória dos genes do complexo de histocompatibilidade (MHC) ocorre na maioria dos pacientes com artrite reumatóide (YOSHINARI, 2000). O MHC de classe II promove a apresentação de peptídeos antigênicos para as células T CD4 +. Em indivíduos predispostos, a resposta do organismo a esses antígenos promoveria uma resposta auto-imune mediada por células T. Mesmo sem a persistência da exposição ao antígeno, os linfócitos T continuariam a responder aos antígenos próprios, perpetuando o processo inflamatório (CARVALHO *et al.*, 2008).

O grupo de alelos HLA-DRB1 está presente em grande parte dos pacientes. É um alelo que contribui com apenas 25% do risco genético, sendo o restante devido a um conjunto de múltiplos genes (MOREIRA & CARVALHO, 2001), e quando comparados, verificou-se que todos eles compartilham uma seqüência de aminoácidos QK/RAA (Q = glutamina, K = lisina, R = arginina, A = alanina) da cadeia DR beta (epítipo compartilhado) nas posições 70 a 74 denominado de epítipo reumatóide (CARVALHO *et al.*, 2008). É sugerido que esse epítipo poderia contribuir para a seleção do repertório do receptor do antígeno nas células T ou para a apresentação de determinados peptídeos capazes de induzir a doença. Em contrapartida, estudos sugerem que sua presença não indica tanta suscetibilidade, mas sim uma forma mais grave da doença, como o aumento das deformidades e repercussões sistêmicas (YOSHINARI, 2000).

Apesar de se conhecer o fator genético envolvendo o sistema HLA, o mesmo não pode ser exclusivamente implicado no desencadear do estado patológico, pois existem outros fatores genéticos e também fatores ambientais, obscuros, que participam de modo decisivo na indução de um estado de maior susceptibilidade a doenças, tal como na AR (REGO, 2010).

Na artrite reumatóide há um movimento de linfócitos específicos para sinóvia, na qual o linfócito TCD4 reconheceria antígenos na articulação e estimularia mastócitos, macrófagos e fibroblastos a síntese de mediadores inflamatórios como TNF e IL-1. Estas substâncias levam o fibroblasto da sinóvia a produzir colagenase, uma enzima proteolítica, ao estímulo da reabsorção óssea e manteriam o processo de reconhecimento antigênico já iniciado (MOREIRA & CARVALHO, 2001).

Fatores ambientais são poucos conhecidos e a concordância em gêmeos monozigóticos varia entre 12-30%, prova de que a exclusividade genética não é suficiente para o desenvolvimento da doença (YOSHINARI, 2000).

Vários agentes patogênicos têm sido implicados no desencadeamento do processo auto-imune dessa doença como *Mycoplasma*, *Clostridium*, *Proteus*, retrovírus e o vírus *Epstein-Barr*. Entretanto, nenhum achado consistente confirma que estes microrganismos estejam diretamente relacionados com o seu desenvolvimento (CARVALHO *et al.*, 2008); (YOSHINARI, 2000).

Critérios de classificação da doença

De acordo com Sato (2004), os critérios de classificação do *American College of Rheumatology* são sete, e o paciente precisa conter quatro deles, sendo que os quatro primeiros precisam estar presentes por pelo menos seis semanas. São eles:

1. Rigidez matinal na primeira hora;
2. Artrite de três ou mais regiões articulares;
3. Artrite das articulações das mãos;
4. Artrite simétrica;
5. Nódulos reumatóides;
6. Fator reumatóide sérico;
7. Alterações radiográficas.

Sinais clínicos

Segundo Golding (2001), a instalação da doença pode ser aguda ou insidiosa, mono ou oligoarticular, e geralmente vem associada ou até mesmo precedida por, dor articular e tumefação. Yoshinari & Bonfá (2000) relatam que a AR pode estar presente em qualquer uma das 68 articulações do corpo. 70% dos casos são acometidos as articulações das mãos e dos pés, e em um terço dos pacientes a doença está limitada a uma ou duas articulações, geralmente em um ou ambos os joelhos. No entanto Skare (1999) e Sato (2004) mostram que as articulações do esqueleto periférico, com exceção das interfalangianas distais são muito acometidas. Já no esqueleto axial, o envolvimento é raro, porém na coluna cervical pode ocorrer as manifestações da AR, e a região C₁ (cervical 1) e C₂ (cervical 2) a mais comprometida.

Moreira & Carvalho (2001) descrevem que os sintomas iniciais são a astenia, fadiga, mal-estar, febre baixa ou algias musculoesqueléticas vagas, antes do paciente começar a se queixar de dores articulares.

Skare (1999) aponta que o envolvimento articular é cíclico marcado por períodos de exacerbações e remissões, podendo se tornar crônico e destrutivo. Nas articulações envolvidas, após a instalação da doença, observa-se a artrite de forma simétrica, em espelho, e de forma aditiva, iniciando por pequenas articulações. Em casos atípicos, pode haver o comprometimento de grandes articulações sem a presença da simetria.

Emery *et al.* (2000) e Moreira & Carvalho (2001) mostram que os indicadores radiológicos da AR são: envolvimento simétrico das metacarpofalangianas, interfalangianas proximais e metatarsofalangianas, edema do tecido mole, osteoporose periarticular, perda do espaço articular, erosões ósseas. Além disso, as deformidades articulares são grandes, e as mais comuns são a subluxação do punho e das metacarpofalangianas, desvio ulnar dos dedos, deformidade em pescoço de cisne, dedos em fuso e em botoeira.

O acometimento sistêmico / extra-articular, conforme Sato (2004) está presente em 10 a 20% dos pacientes. Esses acometimentos são nódulos subcutâneos, acometimento nos pulmões (pleurite), nos olhos, alterações hematológicas, nos rins (amiloidose), neurológicos (instabilidade da coluna cervical, compressão medular, neuropatia periférica, polineuropatia) e cardíacas.

Skare (1999) relata que os nódulos subcutâneos têm incidência de 20 a 30 % e são formados externamente por uma cápsula fibrosa, que envolve fibroblastos, que circundam uma área de necrose. Esses nódulos podem aparecer principalmente em regiões de pressão. No entanto também têm sido encontrados no pulmão, na cavidade abdominal, no coração, nos olhos e nas orelhas.

As vasculites, segundo Moreira & Carvalho (2001) são temidas, e sua expressão clínica é de natureza proteiforme. Pode existir ulceração cutânea com aparecimento de

pioderma gangrenoso. Além do mais, pode existir arterite digital, que varia desde pontos hemorrágicos nos cantos das unhas à gangrena digital.

Golding (2001) revela que as complicações neurológicas periféricas podem ser a Síndrome do Túnel do Carpo, ligeira neuropatia sensorial distal, neuropatia grave sensório-motora. Esta última apresenta na maioria das vezes com início rápido, podendo causar a queda do pé ou do pulso, tendo um mau prognóstico, de forma que a morte pode vir nos próximos dois anos, e há associação de doença seropositiva grave ou vasculite generalizada. Ainda Golding (2001) relata que a chance de neuropatia é mais freqüente em pacientes tratados com doses elevadas de esteróides sistêmicos, ou até mesmo de sua interrupção brusca. Não podemos deixar de citar que também existem outras complicações neurológicas, dentre elas a neuralgia braquial, paraplegia ou quadriplegia que está relacionada com a luxação do atlas sobre o eixo, ou ainda com a toxicidade de drogas, com ouro ou cloroquina.

Os rins, de acordo com Moreira & Carvalho (2001) não têm AR com características próprias, mas apresentam complicações por Amiloidose ou por uso de medicamentos como a aspirina. Skare (1999) completa que a Amiloidose é um termo que vem do depósito de uma glicoproteína filamentosa em tecido conjuntivo, que leva a proteinúria.

Yoshinari & Bonfá (2000) apontam que a fibrose intersticial difusa, os nódulos solitários ou múltiplos encontrados no parênquima pulmonar, o derrame pleural, a bronquite obliterante são complicações que podem ser encontradas no que diz respeito a função cardiopulmonar em pacientes com AR.

Skare (1999) mostra que a anemia, a *eosinofilia* e Síndrome de Felty são às alterações hematológicas presentes. A anemia irá se desenvolver dependendo do grau de atividade da AR. Já a *eosinofilia* foi observada em pacientes com vasculite, pleurite, soropositivas e doença articular severa. A síndrome de Felty é a associação de AR com Esplenomegalia e leucopenia. Neles o FAN (Fator Antinuclear) e o látex são positivos e pode até existir crioglobulinemia.

Relacionada às complicações cardíacas, Golding (2001) mostra que elas são raras, com exceção da pericardite. Ela é normalmente obliterativa ou fibrótica e não granulomatosa. Sua incidência é maior em homens, no qual a AR se instala de forma aguda, e apresenta dores torácicas fugazes e atrito pericárdico. O prognóstico é bom, pode durar alguns meses essa complicação. Ademais, Yoshinari & Bonfá (2000), relatam que na maioria das vezes a pericardite é assintomática, e raramente encontram tamponamento ou pericardite constritiva, bem como insuficiência aórtica, distúrbios de condução e arterite coronariana.

As complicações oculares, segundo Yoshinari & Bonfá (2000), podem levar a formação de nódulos, resultado de uma esclerite, que pode levar a perfuração do globo ocular. Além do mais, a Síndrome de Sjögren, também está presente. Ela é devida a invasão linfocitária, que irá causar disfunção lacrimal, levando a uma secura nos olhos, deixando-os mais sujeitos a traumas e infecções.

Epidemiologia

Yoshinari & Bonfá (2000); Moreira & Carvalho (2001); Louzada Junior (2007); Ferreira *et al.* (2008), nos apontam que a AR é uma doença que acomete 0,5 a 1,0 % de toda população mundial na idade adulta, que se encontram na faixa etária entre 20 e 75 anos. Segundo Bértolo *et al.* (2009), a AR acomete mulheres numa proporção de duas a três vezes mais do que em homens, e com o avançar da idade, sua incidência aumenta ainda mais. Já Ferreira *et al.* (2008), mostra que a proporção entre mulheres e homens é de 5:1 de prevalência para as mulheres, ressaltando que quando o homem é acometido, a doença se manifesta de forma mais agressiva. Em Portugal existem aproximadamente 40.000 pacientes com AR, e alguns estudos apontam que ela é mais comum no meio urbano do que no meio rural.

Após a realização de uma análise no DATASUS (2009), no período de agosto de 2008 a setembro de 2009, observou-se que a região sudeste apresentou o maior número de internamentos por AR, o que representa 31,8% do total do Brasil todo. O sexo feminino foi o mais acometido tanto no sudeste como nas demais regiões (Tabela 1).

TABELA 1: Número de internações por região e sexo

Região	Sexo		Total
	Masc.	Fem.	
Região Norte	48,6%	51,4%	15,2%
Região Nordeste	47,2%	52,8%	24,0%
Região Sudeste	46,7%	53,3%	31,8%
Região Sul	44,6%	55,4%	21,4%
Região Centro-Oeste	50,0%	50,0%	7,6%
Brasil	46,9%	53,1%	100,0%

Fonte: DATASUS, 2009.

Já em relação ao número de internamentos por região, relacionado com a raça, verificou-se que a raça branca é a mais acometida, e os indígenas os menos acometidos.

De acordo com o Acompanhamento Mensal dos Benefícios Auxílios-Doença Previdenciários Concedidos segundo os Códigos da CID-10 – Agosto de 2008 a Setembro de 2009 do INSS, 3336 pessoas com artrite reumatóide soro-positivas foram beneficiadas pelo auxílio-doença previdenciário (DATAPREV, 2009).

A região, com maior número de dias de internamento, foi região sudeste, e gastou com esse procedimento 39,2% do total, enquanto que região norte apresentou o menor número de dias, e gastou com isso 6,6%, levando-se em consideração o ano base de 2008 (Tabela 2).

TABELA 2: Distribuição do valor das internações por região

Região	Valor_Total
Região Norte	6,6%
Região Nordeste	15,8%
Região Sudeste	39,2%
Região Sul	31,2%
Região Centro-Oeste	7,2%
Total	100,0%

Fonte: DATASUS, 2009.

Por outro lado, o número de óbitos por região, raça e cor, ficou evidenciado que a região sudeste é a mais acometida, com 35,6% dos óbitos, com predominância da raça branca.

REFLEXÕES

Baseado na literatura consultada evidenciou-se que a Artrite reumatóide, acomete pessoas numa faixa entre 20 e 75 anos de idade, o que pode gerar prejuízo laboral, com afastamentos do trabalho, gerando custos aos cofres públicos, já que atinge população na fase produtiva. Verificou-se ainda que, acomete entre 0,5 a 10% da população total de idade adulta, além disso, a mulher é a maior acometida numa proporção 5:1 no que se refere a população mundial. Dados do SUS apontam que entre agosto de 2008 a setembro de 2009, mais de 25.000 pessoas foram diagnosticadas com AR, e a região sul ficou em terceiro lugar em número de acometidos, perdendo apenas para a região nordeste e sudeste. Em contrapartida, os gastos na região sul foram aproximadamente três vezes maiores do que a

região nordeste, embora esta região tenha apresentado maiores números de internações que a região sul. Esses dados evidenciam a necessidade de uma intervenção interdisciplinar dos profissionais da área da saúde, em busca da prevenção secundária e terciária, contribuindo para a minimização das complicações do paciente com AR.

BIBLIOGRAFIA

1. BÉRTOLO, M. B. et al. Atualização do Consenso Brasileiro no Diagnóstico e Tratamento da Artrite Reumatóide. **Temas de reumatologia clínica** - vol. 10 - nº 1 - março de 2009.
2. BRASILEIRO FILHO, G. **Bogliolo: Patologia**. 7ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
3. CARVALHO, M. A. P.; DUARTE, C. C.; BERTOLO, M. B. **Reumatologia: diagnóstico e tratamento**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
4. CHIARELLO, B.; PATRICIA, D.; RADL, A. L. M. **Manuais de fisioterapia: Fisioterapia reumatológica**. São Paulo: Manole, 2005.
5. DATAPREV. **Anuário Estatístico da Previdência Social 2009**. Disponível em <<http://www3.dataprev.gov.br/cws/contexto/hiscre/index.html>>. Acesso em 17 de dezembro de 2009.
6. DATASUS. **Morbidade Hospitalar do SUS por local de internação**. Disponível em <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/nipr.def>>. Acesso em 12 de dezembro de 2009.
7. EMERY, P.; JOHNSON, C.; RICHARDSON, C. Auto-testes de diagnóstico visual em Reumatologia. **Atlas Medical Publishing Ltd**, 2000. ISBN: 1873413068.
8. FERREIRA, L. R. F. et al. Efeitos da reabilitação aquática na sintomatologia e qualidade de vida de portadoras de artrite reumatóide. **Fisioterapia e Pesquisa**, São Paulo, v.15, n.2, p.136-41, abr./jun. 2008.
9. GLYNN, L. E. The Chronicity of Inflammation and its Significance in Rheumatoid Arthritis. **Ann. rheum. Dis.** 27, 105. 1968.
10. GOLDING, D. N. **Reumatologia em Medicina e Reabilitação**. Trad.: Ciro Iobato de Carvalho. São Paulo: Atheneu, 2001.
11. KULKAMP, W. et al. Artrite Reumatóide e exercício físico: resgate histórico e cenário atual. **Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde**. Vol. 14, Nº 1, 2009.
12. KUMAR, V.; ABBAS, C.; FAUSTO, B. **Robbins & Cotran – Patologia: bases patológicas das doenças**. 7. ed. Rio de Janeiro: editora elsevier, 2005.
13. KUMAR, V.; COTRAN, R. S.; ROBBINS, S. L. **Patologia básica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
14. KUMAR, V.; COTRAN, R. S.; TUCKER, C.; ROBBINS, S. L. **Robbins: Patologia Estrutural e Funcional**. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.
15. LAURINDO, I.E.M. et al: Consenso brasileiro para o diagnóstico e tratamento da artrite reumatóide. **Rev Bras Reumatol** 42(6): 355-61, 2002.
16. LOUZADA JUNIOR, P. et al. Análise Descritiva de Pacientes com Artrite Reumatóide no Estado de São Paulo, **Brasil. Ver. Bras. Reumatologia**, v. 47, n.2, p. 84-90, mar/abr, 2007.
17. MILLER, M.C. et al. Membrane type 1 matrix metalloproteinase is a crucial promoter of synovial invasion in human rheumatoid arthritis. **American College of Rheumatology**, Março 2009. 686–697.
18. MONTENEGRO, M. R.; FRANCO, M. **Patologia: Processos gerais**. São Paulo: Atheneu, 2006.
19. MOREIRA, C.; CARVALHO, M. A. **Reumatologia: diagnóstico e tratamento**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
20. MOTA, Licia Maria Henrique da; LAURINDO, Ieda Maria Magalhães; SANTOS NETO, Leopoldo Luiz dos. Artrite reumatoide inicial: conceitos. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 56, n. 2, 2010.
21. PINA, F.P. Artrite Reumatóide em Afro-brasileiros: “O papel do HLA”. **Dissertação**. Campinas, SP : [s.n.], 2009.
22. REGO, C. M. Artrite Reumatóide: Fisiopatologia e Terapêutica Biológica. Covilhã 2010. **Dissertação** (Mestrado). Universidade da Beira Interior- Portugal.
23. SATO, E. **Reumatologia**. Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar – UNIFESP / Escola Paulista de Medicina. 1ª ed. Barueri: Manole, 2004.
24. SATO, K. e TAKAYANAGI, H. Osteoclasts, rheumatoid arthritis, and osteoimmunology, **Curr Opin Rheumatol**. 2006, pp. 18:419–426.
25. SILVEIRA, D. W. da S.; BOERY, E. N.; BOERY, R. N. S de O. Reflexões acerca da crioterapia na fase aguda da artrite reumatóide e suas correlações com a crioglobulinemia. **Rev. Saúde.com** 2006; 2 (2): 153-160.
26. SKARE, T. L. **Reumatologia princípios e práticas**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.
27. TORIGOE, D. Y., LAURINDO, I. M. M. Artrite reumatóide e doenças cardiovasculares. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, 2010 .

28. VANNUCCI, A. B.; et al. Artrite reumatóide. **Revista Brasileira de Medicina**. RBM – Vol. 60. Nº 8. Agosto de 2003.
29. YOSHINARI, N. H.; BONFÁ, E. S. D. de O. **Reumatologia para o clínico**. São Paulo: Roca, 2000.



UNINGÁ
r e v i e w

The logo consists of a dark blue rectangular box containing the text 'UNINGÁ' in a large, white, serif font, with 'r e v i e w' in a smaller, white, serif font below it. The box is set against a light blue background. To the left of the box is a vertical blue line, and below the box is a horizontal blue line that extends across the width of the page.