

UNINGÁ - UNIDADE DE ENSINO SUPERIOR INGÁ LTDA

Uningá Review

Online ISSN 2178-2571



21(1)

Janeiro / Março
January / March

2015



Master Editora
The Greatest Open Access Journals

Título / Title:	UNINGÁ Review
Periodicidade / Periodicity:	Trimestral / Quarterly
Diretor Geral / Main Director:	Ricardo Benedito de Oliveira
Diretor de Ensino / Educational Director:	Ney Stival
Diretor de Pós-Graduação / Post-Graduation Director:	Mário dos Anjos Neto Filho
Diretora de Assuntos Acadêmicos / Academic Subjects Director:	Gisele Colombari Gomes
Diretor Administrativo / Administrative Director:	Flávio Massayohi Sato
Diretora de Comunicação / Communication Director:	Magali Roco

Editor-Chefe / Editor-in-Chief: Prof. Dr. Mário dos Anjos Neto Filho

Corpo Editorial / Editorial Board

Prof. Dr. Afonso Pelli, UFTM (MG)	Prof. Dra. Michele Paulo, USP (SP)
Prof. Dr. Aissar Eduardo Nassif, UNINGÁ (PR)	Prof. Dr. Paulo Roberto Barbosa Évora, USP (SP)
Prof. Dr. Alaor Aparecido Almeida, CEATOX-UNESP (SP)	Prof. Dr. Roberto Barbosa Bazotte, UEM (PR)
Prof. MS. Alex Sanches Torquato, UTFPR (PR)	Prof. Dr. Roberto DeLucia, USP (SP)
Prof. Dra. Carolina Baraldi Araujo Restini, UNAERP (SP)	Prof. MS. Rogério Tiyo, UNINGÁ (PR)
Prof. Dra. Claire Nain Lunardi Gomes, UnB (Brasília/DF)	Prof. MS. Rosana Amora Ascari, UDESC (SC)
Prof. Dr. Fabiano Carlos Marson, UNINGÁ (PR)	Prof. Dr. Sérgio Spezzia, UNIFESP (SP)
Prof. Dr. Gerson Jhonatan Rodrigues, UFSCar (SP)	Prof. Dra. Tatiliana Geralda Bacelar Kashiwabara, IMES (MG)
Prof. Dr. Jefferson José de Carvalho Marion, UFMS (MS)	Prof. MSd. Thais Mageste Duque, UNICAMP (SP), UNINGÁ (PR)
Prof. Dra. Kellen Brunaldi, UEM (PR)	Prof. MS. Valéria Garcia da Silva, UNINGÁ (PR)
Prof. Dr. Luiz Fernando Lolli, UNINGÁ (PR)	

Indexações: Latindex, Google Acadêmico, EBSCO *host* (Fonte Acadêmica), Periódicos CAPES e *Directory of Research Journals Indexing* - DRJI.

Distribuição: Master Editora – Publicações Científicas

A Revista **UNINGÁ Review** é um Projeto Especial para divulgação científica apenas em mídia eletrônica, estando inscrito na Coordenação do Núcleo Pesquisa da Faculdade INGÁ sob o número (171/2-2009) 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.

The UNINGÁ Review Journal is a special project to scientific dissemination only in electronic media, registered in the Coordination of the Research Center - Faculty INGÁ (171/2-2009).

All published articles were formally authorized by their authors and are your sole responsibility.

The opinions expressed in the studies published do not necessarily correspond to the views of UNINGÁ Review Journal and its Editorial Board.



Master Editora

Prezado leitor, é com grande satisfação que divulgamos a vigésima primeira edição, volume um, da Revista **UNINGÁ Review**. Desde a edição anterior, 18(3), realizamos o lançamento de capa totalmente modernizada, reafirmando o nosso compromisso com a qualidade editorial e atualização de nossos conceitos para o alcance de nossos objetivos.

UNINGÁ Review recebeu a estratificação B4 pelo sistema QUALIS CAPES, após a avaliação das edições anteriores, desde o ano de 2010.

Desde o dia 01/07/2013, a Revista **UNINGÁ Review** passou a ser distribuída pela Master Editora, adotando o formato *Open Access Journal* (Revista Científica de Acesso Aberto) que garante a manutenção do acesso irrestrito e gratuito aos artigos publicados. Os autores não terão nenhum custo financeiro para submissão e a subsequente análise do manuscrito pelo conselho editorial do periódico. Entretanto, caso um manuscrito seja aceito para publicação, o autor responsável (autor de correspondência) confirmará o interesse pela publicação realizando o pagamento de uma taxa de publicação, no valor de R\$ 150,00 (cento e cinquenta reais), em função dos custos relativos aos procedimentos editoriais.

Aproveitamos a oportunidade para agradecer aos autores dos trabalhos que abrilhantam esta edição e para convidar aos autores de trabalhos científicos que se enquadram em nosso escopo editorial para o envio de seus artigos para nossa análise *ad hoc*, visando o aceite de sua obra para publicação em uma das edições futuras da Revista **UNINGÁ Review**.

Boa leitura!

Mário dos Anjos Neto Filho
Editor-Chefe

Dear reader, it is a great satisfaction to disclose the twenty first edition, volume one, of the Journal UNINGÁ Review. Since the previous edition, 18 (3), we launched the from cover completely modernized, reaffirming our commitment to editorial quality and update our concepts for achieving our goals.

UNINGÁ Review received the concept of stratification B4 by QUALIS CAPES system, according to the evaluation of the previous editions, since 2010.

Since july, 01, 2013, the UNINGÁ Review Journal became distributed by Master Publisher, adopting the format Open Access Journal that ensures the free and unrestricted access to published articles. The authors have no financial cost to any submission and subsequent analysis of the manuscript by the editorial board of the journal. However, if a manuscript is accepted for publication, the mailing author can confirm the interest in publishing by the payment of a publication (R\$ 150,00 - one hundred fifty Reais), according to the costs relating to the procedures editorials.

We take this opportunity to thank the authors of the works that brightens this issue and to invite the authors of scientific papers that fit with our editorial scope to send your articles to our ad hoc aiming at acceptance of your paper for publication in a future issue of the Journal UNINGÁ Review.

Happy reading!

*Mario dos Anjos Neto Filho
Editor-in-Chief*



Academia do saber



ORIGINAIS

- PERSONALIDADE BORDERLINE E AS DIFICULDADES DE TRATAMENTO**
ELISIO ROSA, CASSIO ADRIANO ZATTI, RÚBIA BALDISSERA 05
- CARACTERIZAÇÃO DOS SINAIS E SINTOMAS CLÍNICOS DO MIELOMA MÚLTIPLO E OS ATUAIS MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO LABORATORIAL**
ALESSANDRA GOMES DIAS¹, ALINE BARBOSA BOMFIM¹, JÉSSICA BRITO FERREIRA, LUIZA ASSUNÇÃO CAMPOS, ADRIANA DOS SANTOS 11
- ESTRESSE EM DOCENTES: UM ESTUDO COMPARATIVO ENTRE UMA INSTITUIÇÃO DE ENSINO SUPERIOR PÚBLICA E UMA INSTITUIÇÃO DE ENSINO SUPERIOR PRIVADA NA CIDADE DE TOLEDO-PR**
MARILENA OLGA KOCH, RONNIE JACKSON BIAZI, CRISTINA DI BENEDETTO 17

RELATO DE CASO

- USO DA TOXINA BOTULÍNICA COMO MEIO TERAPÊUTICO PARA TRATAMENTO DE ASSIMETRIA FACIAL CAUSADA POR HIPERTROFIA DO MÚSCULO MASSÉTER**
RENATO TESTA ACOSTA, FRANCISCO KELMER, RENATA CRISTINA GOBBI DE OLIVEIRA, RICARDO CESAR GOBBI DE OLIVEIRA 24
- SUPRANUMERÁRIO NA REGIÃO DE MANDÍBULA INTERFERINDO NA OCLUSÃO: DIAGNÓSTICO, PLANEJAMENTO E TRATAMENTO DE UM CASO CLÍNICO**
ANELISY FRANCINE VERSUTI LORETO, FRANCISCO KELMER, RENATO VICTOR DE OLIVEIRA 27

ATUALIZAÇÃO / REVISÃO DA LITERATURA

- Staphylococcus aureus* E AS INFECÇÕES HOSPITALARES – REVISÃO DE LITERATURA**
MAÍRA FERREIRA PINTO LIMA, MILKA AZEVEDO BORGES, RAFAEL SANTOS PARENTE, RENAN CALDEIRA VICTÓRIA JÚNIOR, MARIA EMÍLIA DE OLIVEIRA 32
- CÉLULAS TRONCO E ODONTOLOGIA**
JOSIAS CÉSAR ALMEIDA JUNIOR, JOSÉ FELINTO BARBOSA 40
- O USO DA TERAPIA GÊNICA NO TRATAMENTO DE DOENÇAS**
DÂNIA CAROLINE FÉCCHIO, LUCIANA CONCI MACEDO, GLÉIA C. LAVERDE RICCI 44
- IMPACTO DA DEFICIÊNCIA NUTRICIONAL NA SAÚDE DE IDOSOS**
TALITA FUKUZAKI DOS SANTOS, TIELES CARINA DE OLIVEIRA DELANI 50
- FUNGOS DE INTERESSE: APLICAÇÕES BIOTECNOLÓGICAS**
JÉSSICA ALINE SOARES DE ABREU, AMANDA FLÁVIA DA SILVA ROVIDA, JOÃO ALENCAR PAMPHILE 55
- ESTUDO DA ANTIOXIDAÇÃO CELULAR ATRAVÉS DO USO DA VITAMINA C**
PAULA CAMILA LONDOLFO VIDAL, GEYSE FREITAS 60



PERSONALIDADE *BORDERLINE* E AS DIFICULDADES DE TRATAMENTO

BORDERLINE PERSONALITY AND TREATMENT OF DIFFICULTIES

ELISIO ROSA¹, CASSIO ADRIANO ZATTI^{2*}, RÚBIA BALDISSERA³

1. Psicólogo Clínico, Pedagogo. Graduado em Psicologia pela Universidade Regional Integrada e das Missões – URI – FW. Graduado em Pedagogia pela Universidade do Estado de Santa Catarina UDESC- Psicólogo no Hospital Nossa Senhora Auxiliadora – Iraí – RS; 2. Enfermeiro. Especialista em Enfermagem do Trabalho pela faculdade FAFIPA; Especialista em Auditoria em Serviços de Saúde pelo Centro Sul Brasileiro de Pesquisa Extensão e Pós-Graduação (CENSUPEG); Pós-graduando em Enfermagem em Cuidado Pré-Natal pela Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP. Enfermeiro Assistencial do Hospital Nossa Senhora Auxiliadora de Iraí – RS; 3. Acadêmica do curso de Enfermagem da Universidade Federal de Santa Maria – UFSM.

*Rua Torres Gonçalves, 890 – Centro – Iraí – RS . cassiozt@hotmail.com

Recebido em 14/11/2014. Aceito para publicação em 26/11/2014

RESUMO

A demanda clínica atual consiste em um número significativo de pacientes *borderlines*. Esse estudo buscou realizar uma revisão integrativa sobre o tratamento de adolescentes/adultos com diagnóstico de transtorno de personalidade *borderline*. Foram consultadas bases de dados nacionais e internacionais. Para a seleção dos artigos utilizou-se a base de dados SCIELO. Os artigos contemplados no estudo foram publicados entre 2011 à 2014 e possuíam três idiomas: português, inglês e espanhol. Refinaram-se as publicações afim de, evitar vieses e/ou erro de seguimento do conteúdo em questão, prezando pelo tratamento de pacientes *borderline*. Os resultados apontados em análise foram história de vínculo fragilizadas, permeadas por representações de negligências, baixo amparo, abandonos e falta de proteção. Foram identificadas histórias de vida com vivências traumáticas e violências de diversas ordens. Ressaltamos ainda a necessidade de estudos sobre a adolescência *borderline* e da ampliação de pesquisas qualitativas sobre o assunto para viabilizar melhores intervenção e manejo.

PALAVRAS-CHAVE: Personalidade *borderline*, adolescentes, vínculos afetivos, instabilidade emocional.

ABSTRACT

The current clinical demand consists of a significant number of borderline patients. This study sought to conduct an integrative review of the affective bonds of teenagers/adults diagnosed with borderline personality disorder. Bases of national and international databases were consulted. For a selection of articles used the base SCIELO. The articles included in the study were published between 2011 to 2014 and had three languages: portuguese, english and spanish. Publications is refined in order to avoid bias and/or tracking error of the content in question, valuing *borderline*. The results presented in analysis were history of weakened bond permeated by representations of negligence, low support, abandonment and

lack of protection. Life stories with violence and traumatic experiences of various orders were identified. We also emphasize the need for studies on the borderline adolescent and expanding qualitative research on the matter to enable better management and intervention.

KEYWORDS: Borderline personality, adolescents, emotional bonds, emotional instability.

1. INTRODUÇÃO

O conceito atual sobre o diagnóstico do paciente *borderline* foi formulado inicialmente em 1980 pelo DSM-III (1980), deixando de ser uma acepção vaga de estados intermediários entre neurose-psicose, para ser um distúrbio específico de personalidade. Assim, a situação nosotáxica e nosológica do quadro *borderline* foi retirada do espectro da esquizofrenia migrando para o capítulo dos transtornos da personalidade que agrupou dois subtipos: o tipo impulsivo e o tipo *borderline*¹.

O DSM-IV se refere ao transtorno de personalidade *borderline* como um padrão de instabilidade nos relacionamentos interpessoais, dos afetos e da autoimagem, iniciado na infância e idade adulta e incisivo em vários contextos. A noção de *borderline* faz parte do vocabulário norte-americano e anglo-saxão e integra à terminologia psicanalítica francesa, com o nome de *états-limites*, sendo caracterizado pelos “estados-limite”².

De acordo com a Associação Psiquiátrica Americana (APA), a taxa de morbidade desta patologia é alta. A ocorrência do transtorno *borderline* de personalidade é de 2% na população em geral, 10% nas clínicas ambulatoriais de saúde mental e 20% entre pacientes psiquiátricos internados³.

Estudos de imagem nestes pacientes tem comprovado alterações significativas nas regiões corticais

paralímbica, regiões de ambos os hemisférios fronto-límbico, logo, essas regiões estão associadas à regulação do humor, impulsividade e comportamento social⁴.

O desenvolvimento da doença em ambientes comunitários está associada com mais experiências traumáticas, a existência de abuso físico e/ ou sexual infantil, uma maior frequência de homossexuais e dúvidas identidade sexual, pessoal e/ ou familiar psiquiátrica⁵.

Além da instabilidade emocional e dificuldades nas relações interpessoais, citados anteriormente, verifica-se a dificuldade no controle de impulsos, com a apresentação de comportamento autodestrutivo e risco para o suicídio⁶.

A partir dessa abordagem, os sintomas dos pacientes são ocasionados por uma supressão de parte da consciência específica. Estes indivíduos demonstram capacidade para a compreensão de seus estados mentais, no entanto apresentam dificuldades de compreensão quando estão em uma situação de alta excitação emocional⁶.

A impulsividade destes pacientes está relacionada à sensação crônica de vazio e desesperança na vida. A falta de esperança e a crença de que está só levam ao desespero e à prática de atos impulsivos e a exposição a situações de risco².

A crença de estar sem apoio e a falta de esperança no futuro levam ao desespero, aos atos impulsivos e a situações de risco. O comportamento impulsivo, comum praticamente a todos os por meio de mecanismos de defesa como repressão, supressão, buscam somente o controle interno, baseados na premissa de que o controle verdadeiro é o autocontrole⁷.

A disfunção ainda pode ser concebida como uma sequência em torno da sensibilização, isto é, como um desordem que consiste em "uma mente que mal-linterpreta a própria experiência de si mesmo"².

A taxa de suicídio consumado nesses pacientes é alta, 8-10% pacientes (0,5-2% na população em geral), ao passo que os gestos autolítica eles estão presentes em 75% (3-5% na população geral)⁶.

Além disso estes pacientes apresentam frequentemente impulsivo comportamentos (automutilação, abuso de substâncias, compulsão sexual e compulsão alimentar), alterações de humor rápidas, e um propensão para a intensos estados emocionais negativos, como raiva, ansiedade e disforia⁸.

As reações agressivas e as explosões violentas podem ser vistas como aspectos da impulsividade que variam em relação à severidade do comportamento sendo considerada self de uma ameaça à sua estabilidade⁹.

No entanto uma análise de vários estudos apontou que não há evidência científica para atribuir atos violentos e criminosos, como parte integrante da psicopatologia desses transtornos, em particular, ampliando a capacidade de reflexão de conceitos tão complexos⁸.

O diagnóstico do distúrbio é passível de confusão com outros como a esquizofrenia, transtornos afetivos, PTSD, distúrbios abuso/ dependência de álcool e/ ou outras doenças tóxicas somatomorfs, parafilias, transtornos do controle do impulso e outros distúrbios de personalidade). Ainda, salienta-se que a doença é mais fácil de ser diagnosticada entre os 19 aos 32 anos de idade, sendo que o diagnóstico é menos frequente em idade mais avançada, mas, nestes casos, normalmente envolve distúrbio mais grave⁵.

O diagnóstico do transtorno de personalidade *Borderline* é polêmico em razão de sua dificuldade de tratamento e manejo pelos profissionais de saúde, em geral. Estudos sugerem a necessidade de mudanças nos critérios, arcabouços teóricos, métodos diagnósticos e psicoterapêuticos. Para tanto recentes estudos indicam a adoção da avaliação dimensional da personalidade e da terapia cognitivo-comportamental como método de avaliação e tratamento eficazes, respectivamente⁸.

O tratamento do Distúrbio de Personalidade *Borderline* (BP) se baseia em psicofármacos, acompanhamento psiquiátrico e psicológico. Estes tratamentos baseiam-se em terapias individuais, de grupo e na forma crônica até mesmo internação. Este tratamento muitas vezes é questionado já que os distúrbios de personalidade não são considerados doenças mentais⁵.

No decorrer do tratamento em grupo, podem surgir dificuldades, ansiedades e temores de que devem ser tratadas em sessões individuais como exemplos de situações interpessoais⁶.

Geralmente, a pessoa portadora do distúrbio de personalidade *Borderline* não se percebe com problemas, portanto, não entende a necessidade de ajuda terapêutica e, desta forma, não há como iniciar um contato terapêutico⁸.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa com a temática tratamento em pacientes com traços de personalidade *borderline*. Para a revisão integrativa, formulou-se a seguinte questão: quais os tópicos de interesse referentes ao tratamento de pacientes com traços *borderline*?

Para a seleção dos artigos utilizou-se a base de dados SCIELO. Os artigos contemplados no estudo foram publicados entre 2011 à 2014 e possuíam três idiomas: português, inglês e espanhol. Refinaram-se as publicações afim de, evitar vieses e/ou erro de seguimento do conteúdo em questão, prezando pela fase da adolescência. Foram excluídos do estudo os artigos que não contemplaram a fase da adolescência e a temática *borderline*.

A pesquisa utilizou como princípios norteadores as etapas a seguir: estabelecimento da hipótese e objetivos da revisão integrativa; estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão de artigos (seleção da amostra);

definição das informações a serem extraídas dos artigos selecionados; análise dos resultados; discussão e apresentação dos resultados e a última etapa consistiu na apresentação da revisão.

3. RESULTADOS

Encontraram-se 12 estudos referentes à temática proposta. Verificaram-se 6 publicações no ano de 2010, 1 publicação no ano de 2011, 4 publicações no ano de 2013 e apenas 1 publicação no ano de 2014, sendo este contemplado até o mês de junho.

Com referência à metodologia utilizada nos estudos, houve o predomínio da revisão de literatura em 7 estudos. Houveram 4 estudos de casos e apenas um estudo transversal.

Em relação à abordagem do tema, verificou-se que 7 estudos apresentaram resultados voltados ao tratamento, uso de terapias afim de minimizar sensações desagradáveis, melhorar a inserção social e o convívio familiar. Os vínculos afetivos dos portadores de traços borderline foram contemplados em 2 estudos. A prevalência foi abordada em um estudo apenas. Houve apenas 1 artigo contemplando especificamente os aspectos fisiopatológicos do distúrbio. A influência dos distúrbios dos sonhos com a personalidade borderline foi eixo principal em um estudo.

Referente à publicação do estudo: 3 estudos encontravam-se publicados na Revista Acción Psicológica, 2 estudos encontravam-se publicados na Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatria, 2 estudos foram publicados na revista Psicologia: Teoria e Pesquisa, 1 estudo encontrava-se na Gaceta Sanitária, 1 artigo foi contemplado na Revista Brasileira de Psiquiatria, 1 estudo encontrava-se publicado na Revista Paidéia. Os outros 3 artigos restantes encontravam-se publicados 1 em cada uma das revistas a seguir: Revista Latinoamericana de Psicopatologia, The European Journal of Psychiatry e Acta Paulista de Enfermagem.

A prevalência dos distúrbios de personalidade Borderline foi registrada nos estudos em torno de 0,017%, e foi maior em pacientes com outros transtornos mentais, particularmente transtornos de abuso de substâncias (0,161%), verificou-se que estes pacientes diagnosticadas com distúrbios de personalidade Borderline possuíam maior frequência de consultas com o clínico geral.

Os estudos de casos abordaram diferentes formas de apresentação de seus conteúdos, sendo que um deles se propôs a identificar alterações através da avaliação psiquiátrica e através da ressonância magnética de vinte e cinco pacientes ambulatoriais do sexo feminino com transtorno de personalidade Borderline, estes estudo evidenciou alterações significativas no córtex paralímbica regiões de ambos os hemisférios

fronto-límbico dos pacientes com traços de personalidade borderline.

Na investigação dos vínculos afetivos, os artigos demonstraram vinculações afetivas fragilizadas, permeadas por representações de negligências, abandonos, falta de amparo e proteção. Foram identificadas histórias de vida com vivências traumáticas e violências de diversas ordens. A dimensão transgeracional apareceu em destaque na compreensão dos casos avaliados. Outras questões levantadas em outro estudo foram as influências da adolescência e cultura contemporânea, características da organização borderline na adolescência e vínculos afetivos desses adolescentes. É consenso nos estudos a influência dos vínculos de apego inseguro, a questão da psicopatologia materna e o papel das experiências traumáticas na história de vida desses pacientes.

Uma das revisões de literatura indicaram duas abordagens - uma classificada como a doença e outra como problemas morais, no entanto este estudo, voltado à enfermeiros sugeriu a melhoria dos conhecimentos e a melhor compreensão do assunto para interagir adequadamente com os outros; por isso, é fundamental que os membros da equipe de saúde analisar seus sentimentos, atitudes e reações em relação ao comportamento do cliente, uma vez que o relacionamento com este cliente é considerado um dos de saúde mental mais complexo.

Outra revisão de literatura sugere a importância sobre o tema da transferência em pacientes com transtorno de personalidade borderline em sua relação com o ensino da psicoterapia de orientação psicanalítica.

No que se refere ao tratamento, os estudos acordam que há maneiras diferentes, mas, em geral, os pacientes com sintomas menos intensas e/ ou um adequado nível funcional podem se beneficiar de tratamento ambulatorial focado em psicoterapia individual, muitas vezes associando-se o tratamento farmacológico. No entanto, pacientes com sintomas graves e/ ou estado fraco desempenho requerem tratamento multidisciplinar intensivo mais focada em psicoterapia individual, familiar e de grupo, juntamente com tratamento psicofarmacológico, requerendo muitas vezes institucionalização.

Um dos estudos que abordou terapia, sugere a terapia comportamental dialética (DBT), como sendo uma boa opção para abordar especificamente os sintomas característicos da personalidade borderline, esta constitui-se como uma terapia psicológica desenvolvida na terceira geração e busca minimizar a instabilidade afetiva, o transtorno de identidade, impulsividade e dificuldade de relações sociais.

A psicoterapia psicodinâmica, tem se mostrado eficaz nos distúrbios de personalidade Borderline, sendo temática de vários estudos randomizados e controlados,

haja vista que, apresenta um modo de hospitalização parcial, e tratamento ambulatorial intensivo, com ensaios de redução de comportamentos suicidas e auto-agressivos, bem como a melhoria do funcionamento social e interpessoal, podendo ser associado à outro tratamento. No entanto, estes ganhos são observáveis em acompanhamentos de até 18 meses.

Um estudo avaliou a eficácia da terapia EMDR (Eye Movement Desensitization and Reprocessing ou Dessensibilização e Reprocessamento por Movimentos Oculares), em pacientes com personalidade Borderline. Esta terapia apresenta-se como uma abordagem psicoterapêutica utilizada em casos de TEPT - transtorno de estresse pós-traumático, transtornos de ansiedade, quadros depressivos e algumas reações de caráter psicossomático. Nesta terapia identifica-se as experiências que foram armazenados disfuncionalmente e estão produzindo problemas atuais, além de entender como obter essas experiências positivas e minimizar os sintomas presentes melhorando o comportamento. As memórias são utilizadas na manutenção e ativação dos sintomas, contudo colaboram no enfrentamento de situações e desafios futuros.

Um estudo apontou presença de distúrbios do Sono em pacientes com personalidade Borderline, caracterizados por pesadelos, maus sonhos, sintomas de terror-like noite, e ansiedade sonho, sendo que o sonho perturbado pode estar relacionado ao neuroticismo e a fantasia.

Quanto à evolução e prognóstico do paciente com personalidade borderline associado à transtornos alimentares, um dos estudos que avaliou o processo psicoterápico, concluiu que o processo alcança em partes seus objetivos, já que, a impulsividade e a frequência de atos autolesivos e vômitos autoinduzidos foram amenizados no segundo ano de tratamento, logo no decorrer do terceiro ano de tratamento foi possível construir um ambiente de confiança e acolhimento para o compartilhamento de conteúdos de seu mundo interno, o que não evitou o abandono do tratamento.

Quadro 1. Representação dos estudos incluídos na amostragem.

Autores	Título	Ano	Tipo de estudo
Aragonès, Enric, et al.	Registered prevalence of borderline personality disorder in primary care databases.	2013	estudo transversal
Thabata B. de Araujo, et al.	Cortical morphology changes in women with borderline personality disorder: a multimodal approach.	2014	Estudo de casos com avaliação psiquiátrica e ressonância magnética
M ^a Teresa García López, M ^a Fe Martín Pérez,	Comprehensive treatment of Borderline Personality Disorder	2010	Revisão de literatura

Raúl Otín Llopc.			
Mosquera, D. y González, A.	Terapia EMDR en el trastorno límite de personalidad [EMDR therapy in borderline personality disorder]	2013	Revisao de literatura
Sánchez-Quintero, S. y De la Vega, I	Introducción al tratamiento basado en la mentalización para el trastorno límite de la personalidad [Introduction to the mentalization-based treatment for borderline personality disorder].	2013	Revisao de literatura
ROSA, Bruno de Paula; SANTOS, Manoel Antônio.	Comorbidade entre bulimia e transtorno de personalidade borderline: implicações para o tratamento.	2011	Estudo de caso
PETER SIMOR ET AL.	Nightmares and bad dreams in patients with borderline personality disorder: Fantasy as a coping skill?	2010	Estudo de caso
De la Vega-Rodríguez, I. y Sánchez-Quintero, S.	Terapia dialéctico conductual para el trastorno de personalidad limite	2013	Revisao de literatura
M. Vidal & T. Lowenkron.	Ensino da Psicoterapia no Atendimento Psiquiátrico dos Pacientes com Transtorno de Personalidade Borderline.	2010	Revisao de literatura
Soares MH.	Estudos sobre transtornos de personalidade Antissocial e Borderline	2010	Revisão de literatura
Aline Bedin Jordão Vera Regina Röhnelt Ramires	Adolescência e organização de personalidade borderline: caracterização dos vínculos afetivos	2010	Revisao de literatura
Aline Bedin Jordão Vera Regina Röhnelt Ramires	Vínculos Afetivos de Adolescentes Borderline e seus Pais	2010	Estudo de caso

4. DISCUSSÃO

Estudos com 4.764.729 indivíduos foram avaliados, destes 829 pacientes tiveram diagnóstico confirmado de distúrbio de personalidade *borderline* (0,017%), sendo as taxas em homens (0,018%) e mulheres (0,016%). Referente a idade houve um predomínio na faixa etária dos 24 anos (0,031%) e descendente apartar dos 35 anos (0,014%)⁶.

No entanto outro autor afirma que a frequência mais alta é esperada no gênero masculino, por estar ligada à

uma maior frequência do uso e abuso de substâncias, principalmente pelo uso de álcool⁵.

Acompanhando estas taxas, verifica-se prevalências mais altas em pacientes com comodidades associadas como, distúrbios afetivos 26,3%, distúrbios neuróticos 38,1%, distúrbios psicóticos em 5,1%, e substância abuso em 21,5%. O consumo de medicamentos psicotrópicos como antidepressivos (37,6%) e ansiolíticos (37,4%)¹¹.

Referente à comorbidade outros autores afirmam que é maior com distúrbios da esfera afetiva (especialmente a depressão maior) e transtornos de ansiedade (Transtorno destacando Estresse Pós-Traumático em outros) com uma frequência de cerca de 90% de ambos, seguida de abuso de substâncias (50% dos casos de álcool) e distúrbios alimentares (especialmente o transtorno alimentar não especificado de outra forma com uma frequência de 60%)⁵.

O transtorno *borderline* de personalidade congrega alguns dos sintomas psiquiátricos que trazem as maiores dificuldades de manejo, como por exemplo a ideação paranóide¹⁰.

No que se refere ao diagnóstico por imagem, verificou-se em outros estudos uma redução de volume de regiões cerebrais associada a regulação afetiva, como o hipotálamo-campus, a amígdala e o córtex cingulado anterior, que constituem, provavelmente, parte do substrato neural da sintomatologia destes pacientes⁸.

Quanto ao tratamento destacou-se nos estudos a terapia EMDR, esta é realizada pela desestabilização de movimento e Reprocessamento ocular. Os sintomas e os problemas atuais são considerados resultado de experiências recentes perturbação anterior que não foram processadas corretamente e organizados funcionalmente¹¹.

Um dos aspectos importantes, mas desconsiderado nos critérios para transtorno de personalidade *borderline*, é a tendência à regressão, o que leva à não adesão do tratamento¹².

Pesquisas têm sugerido que os tratamentos psicanalíticos/psicodinâmicos parecem estar associados não só com a manutenção das mudanças positivas como também à melhoria contínua após o término da psicoterapia, fato atribuído às mudanças neurobiológicas nos pacientes¹³.

Associa-se ainda, os distúrbios do sonho com os distúrbios de personalidade *Borderline*, sendo frequentemente pesadelos à noite, sintomas de ansiedade. Relata-se uma alta taxa de pesadelos e níveis de ansiedade nos sonhos. Consequentemente, uma baixa qualidade do sono¹⁴.

5. CONCLUSÃO

Verificou-se no estudo que a maioria dos artigos incluídos na amostragem tratavam-se da temática focada

no tratamento e nas intervenções inerentes aos processos de minimizar os sinais e sintomas apresentados nestes pacientes, estimulando o autocontrole, facilitando convívio social e uma melhor estabilidade emocional. A grande parte da amostragem tratavam-se de revisões de literatura. Os vínculos afetivos dos portadores de traços *borderline* foram contemplados em 2 estudos. A prevalência foi abordada em um estudo apenas. Houve apenas 1 artigo contemplando especificamente os aspectos fisiopatológicos do distúrbio. A influência dos distúrbios dos sonhos com a personalidade *borderline* foi eixo principal em um estudo.

O transtorno de personalidade *borderline* é um distúrbio de difícil diagnóstico, de diagnóstico tardio e que muitas vezes pode vir a ser confundido com outros transtornos. A gravidade do transtorno está relacionada a presença de comodidades, onde interfere de forma substancial no prognóstico do paciente. Dentre as opções de tratamento estão a terapia farmacológica, acompanhamento psicoterapico, acompanhamento psiquiátrico e de equipe multidisciplinar.

REFERÊNCIAS

- [1] Vidal M, Lowenkron T. Ensino da Psicoterapia no Atendimento Psiquiátrico dos Pacientes com Transtorno de Personalidade Borderline. *Psicologia: Teoria e Pesquisa* Out-Dez 2010; 26(4):725-8.
- [2] Rosa BP, Santos MA. Comorbidade entre bulimia e transtorno de personalidade borderline: implicações para o tratamento. *Rev. Latinoam. Psicopat. Fund.*, São Paulo. 2011; 14(2):268-82.
- [3] Associação Psiquiátrica Americana - APA (1995). Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM - IV. (D. Batista, Trad.) Porto Alegre: Artes Médicas. (Trabalho original publicado em 1994).
- [4] Araujo, et al. Cortical morphology changes in women with borderline personality disorder: a multimodal approach. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2014; 36:32-38.
- [5] López MTG, Pérezb MFM, Raúl OL. Comprehensive treatment of Borderline Personality Disorder. *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq.*, 2010; 30(106):263-78.
- [6] Aragonès E, et al. Registered prevalence of borderline personality disorder in primary care databases. *Gac Sanit*. 2013; 27(2):171-4.
- [7] Coles EM (1997) Impulsivity in major mental disorders. In C.D. Webster, &M.A Jackson (Orgs), *Impulsivity: theory, assessment, and treatment* (pp. 180-194). Nova York: Guilford.
- [8] Soares MH. Estudos sobre transtornos de personalidade Antissocial e Borderline. *Acta Paul Enferm* 2010; 23(6):852-8.
- [9] Bateman A, Fonagy P. *Psychotherapy for Borderline Personality Disorder: mentalization-based treatment*. Londres. Oxford University Press, 2004.
- [10] Wildgoose A, Waller G, Clarke S, Reid A. Psychiatric Symptomatology in Borderline and Other Personality Disorders. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 2000; 188:757-63.

- [11] Mosquera DYGA. Terapia EMDR en el trastorno límite de personalidad [EMDR the-rapy in borderline personality disorder]. *acción psicológica*, 2013; 10(1):85-96.
- [12] Skodol AE. The Borderline diagnoses I: psychopathology, comorbidity, and personality structure. *Biological Psychiatry*. 2002.
- [13] Gabbard GO. Empirical Evidence and Psychotherapy: A Growing Scientific Base. *Am J of Psych*. 2001; 158:1-3
- [14] Peter S, *et al.* Nightmares and bad dreams in patients with borderline personality disorder: Fantasy as a coping skill? *Eur. J Psychiat*. 2010; 24(1):28-37.
- [15] De la Vega-Rodríguez, I. y Sánchez-Quintero, S. Terapia dialéctico conductual para el trastorno de personalidad límite [Dialectical behavioral therapy in borderline personality disorder]. *acción psicológica*. 2013; 10(1):45-56. <http://dx.doi.org/10.5944/ap.10.1.7032>
- [16] Sánchez-Quintero SY de la VI. Introducción al tratamiento basado en la mentalización para el trastorno límite de la personalidad [Introduction to the mentalization-based treatment for borderline personality disorder]. *Acción psicológica*. 2013; 10(1):21-32. <http://dx.doi.org/10.5944/ap.10.1.7030>.



CARACTERIZAÇÃO DOS SINAIS E SINTOMAS CLÍNICOS DO MIELOMA MÚLTIPLO E OS ATUAIS MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

CHARACTERIZATION OF CLINICAL SIGNS AND SYMPTOMS OF MULTIPLE MYELOMA AND THE CURRENT METHODS OF LABORATORY DIAGNOSIS

ALESSANDRA GOMES DIAS¹, ALINE BARBOSA BOMFIM¹, JÉSSICA BRITO FERREIRA¹, LUIZA ASSUNÇÃO CAMPOS¹, ADRIANA DOS SANTOS²

1. Acadêmica do curso de graduação em Biomedicina da Universidade FUMEC; 2. Graduada em Ciências Biológicas - Modalidade Médica, Mestre e Doutora em Ciências (Microbiologia), Pós-doutora em Parasitologia Molecular, Especialista em Bioética, Especialista em Gestão Estratégica de Negócios. Professora adjunta do curso de Biomedicina da Universidade FUMEC - Belo Horizonte/MG

*Faculdade de Ciências Humanas, Sociais e da Saúde da Universidade FUMEC. Rua Cobre, 200, Cruzeiro, Belo Horizonte, Minas Gerais. Brasil. CEP: 30310-190. alessandragdias@gmail.com

Recebido em 12/11/2014. Aceito para publicação em 01/12/2014

RESUMO

O mieloma múltiplo é um tumor maligno de células linfóides medulares, sendo o segundo câncer hematológico mais frequente no mundo. É causado pela proliferação de um linfócito B clonal neoplásico formando células produtoras de imunoglobulinas anômalas. As manifestações clínicas surgem devido a infiltrações nos ossos de plasmócitos neoplásicos, de produção de imunoglobulinas em excesso e de supressão da imunidade humoral normal, levando a anemia, disfunção renal, seps e morte. O presente trabalho de revisão engloba os sinais e sintomas marcantes do mieloma múltiplo, seus aspectos relevantes e os principais métodos de diagnóstico através de busca por artigos publicados a partir do ano de 2000. Observou-se que o diagnóstico é realizado através de exames laboratoriais como hemograma, técnica de FISH, imunofixação, eletroforese, exames de imagem, bioquímica e urinária. Por se tratar de uma doença com sintomas inespecíficos muitas vezes é confundida com outras patologias durante o processo de diagnóstico. Portanto, é necessária uma visão mais cuidadosa do profissional de saúde. O diagnóstico em fases iniciais e a prevenção de complicações podem impedir uma pior evolução do quadro assim como o manejo adequado e o encaminhamento apropriado influenciará tanto na sobrevida quanto na qualidade de vida do paciente.

PALAVRAS-CHAVE: Mieloma múltiplo, diagnóstico e diagnóstico precoce.

ABSTRACT

Multiple myeloma is a malignant tumor of medullary lymphoid cells, being the second most frequent blood cancer in the world. It is caused by proliferation of a clonal neoplastic B cell immunoglobulin producing in cells forming anomalous. The clinical manifestations appear due to infiltrations in bone neoplastic plasma cells, immunoglobulin production in excess and

suppression of the normal humoral immunity, leading to anemia, renal failure, sepsis and death. The present review covers the salient signs and symptoms of multiple myeloma, relevant aspects and the main methods of diagnosis, through the search for articles published since the year 2000. It was observed that the diagnosis is made by laboratory tests CBC, FISH technique, immunofixation electrophoresis, imaging, biochemistry and urine. Because it is a disease with nonspecific symptoms, it is often confused with other diseases during the diagnostic process. Therefore, is necessary a more careful view of the health professional. The diagnosis in the early stages and prevent complications may prevent a worse disease progression as well as the proper management and appropriate referral will influence both the survival and the quality of life of patients.

KEYWORDS: Multiple myeloma, diagnostic and early diagnosis.

1. INTRODUÇÃO

O Mieloma Múltiplo (MM), também conhecido por Doença de Kahler, é uma neoplasia maligna resultante de uma proliferação desenfreada de plasmócitos na medula óssea, interferindo na proliferação das demais células sanguíneas e produzindo imunoglobulinas monoclonais anômalas (Proteína M). Tem prevalência a partir da quinta década de vida e exibe leve predileção pelo gênero masculino e pela raça negra. É considerada a segunda doença onco-hematológica mais comum no mundo, ficando somente atrás dos linfomas^{1,2}.

Decorrente da expansão exagerada de plasmócitos na medula óssea e de outros fatores por eles produzidos, surgem manifestações clínicas como: dor nos ossos, anemia (cansaço e fraqueza), trombocitopenia, desequilíbrio na diferencial de leucócitos que pode acarretar uma maior susceptibilidade à infecções, hiperviscosida-

de sanguínea devido ao excesso de imunoglobulina monoclonal (cujas cadeias leves é denominada Bence Jones), hipercalcemia e em alguns casos pode culminar em falência renal decorrente do aumento de fatores ativadores de osteoclastos. Os osteoclastos superativados levam a uma elevação dos níveis de cálcio no sangue. O Mieloma Múltiplo envolve sítios do esqueleto e acomete preferencialmente o crânio, costelas, esterno e ossos longos².

É muito importante saber reconhecer e diferenciar o mieloma múltiplo sintomático das outras gamopatias monoclonais. Existem três situações específicas que são de importante conhecimento: a gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI) que é a mais comum na população acima de 70 anos. Cerca de 25% dos pacientes portadores de GMSI desenvolverão o mieloma em um período de aproximadamente 10 anos. Essa condição dispensa o tratamento, necessitando somente de um acompanhamento. É também de importante conhecimento, o mieloma múltiplo assintomático. Uma condição pré-clínica que acomete 15% do pacientes recém-diagnosticados com MM. Geralmente, há uma progressão para o mieloma múltiplo sintomático em torno de 02 a 04 anos. Também não necessita de tratamento, apenas acompanhamento. E por fim, o plasmocitoma solitário, que é uma lesão única constituída de plasmócitos monoclonais, geralmente localizado em partes moles ou nos ossos. A radioterapia localizada no local afetado é considerada padrão-ouro, sendo capaz de curar a lesão. Mesmo assim, alguns pacientes progridem para o mieloma múltiplo em aproximadamente 03 anos³.

Para o diagnóstico, é necessária a apresentação de dois dos três seguintes critérios: lesões osteolíticas múltiplas, identificação de plasmócitos atípicos por meio da biópsia, amiloidose e produção anormal de imunoglobulinas. Os exames utilizados para a triagem laboratorial são: hemograma, VHS, creatinina, cálcio, albumina, ácido úrico, eletroforese de proteínas sérica e urinária e raios-x de áreas sintomáticas. Para o diagnóstico diferencial o aspirado e biópsia de medula óssea, imunofixação sérica e urinária e raio-x do esqueleto se tornam necessários^{2,4}.

Após a confirmação do diagnóstico de MM é necessário que se identifique a fase ou estágio da doença. Isto é feito através do sistema de estadiamento proposto por Durie & Salmon em 1975, que é uma forma de identificar a fase da doença e sobrevida do paciente, prognóstico e também auxiliar no tratamento. Está relacionado com uma combinação de fatores como: hemoglobina, cálcio sérico, componente monoclonal e acometimento ósseo, que se correlacionam à massa tumoral e com a creatinina sérica tornando-os indicadores importantes de sobrevida. Mesmo sendo este o sistema mais utilizado, pesquisas realizadas mostram que o mesmo não é fidedigno à sobrevida do paciente, sendo então elaborado

um novo sistema: O sistema internacional de estadiamento (ISS), que utiliza a beta-2-microglobulina sérica e a albumina para realização da correlação e média de vida confiável^{5,6}.

O tratamento específico para o mieloma múltiplo é indicado quando a doença progride para um estado sintomático e tem como objetivo, resolver problemas específicos e controlar a doença de um modo geral. Como opções de tratamento, pode-se citar a quimioterapia, terapia com altas doses e transplante, radiação, terapia de manutenção (ex. interferon alfa, prednisona), terapia de suporte (ex. eritropoietina, antibiótico, analgésicos), controle da doença refratária ou resistente a medicamento e tratamentos novos e emergentes (exemplo: talidomida)⁶.

Observou-se durante a pesquisa literária que, os sintomas inespecíficos levam a um diagnóstico equivocado, implicando em progressão da doença e redução de sobrevida. Portanto, torna-se importante o conhecimento das manifestações clínicas e laboratoriais do mieloma múltiplo para evitar a queda da qualidade de vida dos acometidos pela patologia.

Assim, o objetivo deste trabalho é reunir as principais formas de diagnóstico clínico e laboratorial eficazes no reconhecimento do mieloma múltiplo direcionando o raciocínio para a doença e auxiliando no diagnóstico precoce.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de revisão de literatura integrativa através de pesquisa bibliográfica nas bases de dados SCIELO, LILACS e MEDLINE. Foi encontrada uma população de 36 artigos, sendo que 20 foram selecionados para o estudo e constituíram a amostra utilizada nesta revisão. Os critérios de inclusão deste estudo foram publicações de artigos e revistas científicas nacionais e trabalhos descritivos, disponíveis na íntegra e com acesso eletrônico livre, abordando o tema mieloma múltiplo, no qual foi delimitado um recorte no tempo de 2000 a 2014 e somente estudos em português.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com base na amostra selecionada concluiu-se que o mieloma múltiplo é alvo de muitos estudos devido a um despreparo dos profissionais da saúde com relação ao diagnóstico precoce da doença. Nas vinte publicações selecionadas foram estudadas a fisiopatologia da doença, alterações clínicas e laboratoriais, a importância do diagnóstico precoce e diagnóstico diferencial, tratamento e expectativa de vida do paciente. Quanto ao tipo de delineamento, doze dentre os artigos da amostra são de revisão de literatura, um artigo é de estudo transversal, um artigo é de coorte transversal não concorrente, três são retrospectivos e três artigos são de relato de caso.

Quadro 1. Resultados encontrados nas publicações selecionadas.

AUTORES	TÍTULO	RESULTADOS
ATAIDE <i>et al.</i> , 2011	Mieloma múltiplo. Relato de caso	Os casos de mieloma múltiplo são em geral de difícil elucidação. O estudo mostrou a importância da valorização do raciocínio clínico, da análise cuidadosa dos sinais e sintomas do paciente e da busca da etiologia das doenças na solução do caso
BOTTINI, 2007	Testes laboratoriais para avaliação do componente monoclonal	Demonstrou quais os testes laboratoriais importantes para indicar a presença, a quantidade e o tipo de proteína anormal presentes no soro e/ou na urina através do estudo do perfil proteico, quantificação das imunoglobulinas de cadeias leves bem como avaliação da proteinúria em gamopatas monoclonais.
BRAGGIO; RENAULT, 2007	Alterações moleculares no Mieloma Múltiplo	Revisão das principais vias moleculares alteradas no mieloma múltiplo, o seu valor prognóstico e a sua utilização na estratificação dos pacientes em diferentes grupos de risco.
CANÇADO, 2007	Mieloma Múltiplo e anemia	Apresentação da fisiopatologia da doença e das diretrizes para o tratamento da anemia no mieloma múltiplo. A introdução de esquemas terapêuticos mais eficazes no tratamento, mudanças sócio-culturais, a importância da qualidade de vida e a eritropoetina recombinante como tratamento da anemia são fatores positivos e tem contribuído para o reconhecimento da anemia como indicador de pior prognóstico em relação a doença e indicador de pior qualidade de vida em relação ao doente.
FALCÃO; DALMAZZO, 2007	O valor da imunofenotipagem para o diagnóstico do Mieloma Múltiplo e na avaliação da doença residual mínima	Os plasmócitos normais podem ser diferenciados dos presentes no mieloma múltiplo por imunofenotipagem. A doença residual na medula é importante para estimar a resposta terapêutica e pode ser avaliada por citometria de fluxo e pela reação da polimerase em cadeia para o rearranjo da cadeia pesada da Ig.
FARIA; SILVA, 2007	Gamopatas monoclonais – critérios diagnósticos e diagnósticos diferenciais	Revisão dos critérios diagnósticos das principais gamopatas monoclonais e diagnósticos diferenciais. No resultado constatou-se que o diagnóstico das gamopatas monoclonais nem sempre é simples e exige do profissional de saúde conhecimentos sobre características clínicas, critérios diagnósticos e prognóstico de cada variante, para uma adequada abordagem do paciente.
FUNARI <i>et al.</i> , 2005	Mieloma Múltiplo: 50 casos diagnosticados por citometria de fluxo	Foi realizada uma associação da citometria de fluxo com o estudo citogenético na detecção da doença residual. Permitiu-se uma melhor identificação de células plasmáticas anômalas, avaliação do prognóstico e detecção de doença residual nos diversos estágios da terapêutica.
HUNGRIA, 2007	Doença óssea em Mieloma Múltiplo	Descrição da destruição óssea como principal e mais frequente sintoma no MM. Enumera os exames radiológicos fundamentais para avaliação e as abordagens terapêuticas mais utilizadas no tratamento do mieloma.
JR; MALERBI; FILHO, 2005	Trombose de veia central da retina bilateral associada à síndrome de hiperviscosidade sanguínea - Relato de caso	Este trabalho relatou um quadro que corresponde a uma apresentação do mieloma múltiplo em uma idade atípica, com um subtipo de imunoglobulina que não é o mais comum (IgA). Associado ao mieloma, o paciente apresentou uma síndrome de hiperviscosidade sanguínea que provocou as alterações retinianas.
MAIOLINO; MAGALÃES, 2007	Mieloma Múltiplo e insuficiência renal	Aponta a insuficiência renal como manifestação frequente no mieloma múltiplo. Sua presença no diagnóstico é indicativa de alta carga tumoral, exigindo maiores cuidados de suporte inicial. A despeito de um quadro clínico desfavorável inicialmente, todos os pacientes com MM e IR devem passar por uma avaliação clínica criteriosa quanto à possibilidade de receber os tratamentos disponíveis.
MAIOLINO, 2008	Mieloma: Qual o grau de conhecimento sobre doenças nos médicos que atuam no Sistema de Atenção Primária à Saúde	Abordou os resultados encontrados no estudo de Silva (2008) confirmando a dificuldade dos médicos da cidade de Belo Horizonte em identificar características que levam ao diagnóstico do MM.
MAIOLINO, 2013	Panorama do mieloma múltiplo	O artigo aponta que em relação ao diagnóstico, tem-se baseado estabelecer um programa de educação continuada em esclarecimento sobre o mieloma múltiplo. Aspectos referentes à definição da doença, ao diagnóstico e quais exames devem ser realizados. No campo da terapêutica, aponta que mudanças significativas impactaram no aumento de sobrevida e na melhoria da qualidade de vida dos pacientes.
MARTINEZ, 2007	Fatores prognósticos no mieloma múltiplo	A citogenética não afeta diretamente a escolha de tratamento individual, mas protocolos de tratamento, segundo grupos de risco, estão em investigação em ensaios clínicos. Apesar da importância da citogenética molecular, poucos centros brasileiros têm acesso a este exame; sugerimos, portanto, a realização do ISS para estratificar os pacientes segundo grupo de risco e comparação dos resultados entre vários centros brasileiros.
OLIVEIRA; NUCCI, 2007	Infecção em Mieloma Múltiplo	As infecções constituem a principal causa de óbito em pacientes com MM. O risco maior ocorre nos primeiros meses após o diagnóstico. Assim, uma abordagem prática às infecções em pacientes com MM deve incluir o reconhecimento dos patógenos prováveis, de acordo com vários fatores, como a história patológica pregressa, estado da doença de base, e tratamento atual e anterior para o MM.
PAULA E SILVA <i>et al.</i> , 2008	Mieloma múltiplo: verificação do conhecimento da doença em médicos que atuam na atenção primária à saúde	A verificação foi realizada através de um inquérito epidemiológico, por meio da utilização de um teste de múltipla escolha, tipo melhor resposta. Concluiu-se que grande parte da população médica que atua na APS da cidade de Belo Horizonte não identificou aspectos clínicos e laboratoriais característicos do MM. Mostrando um despreparo da classe médica para diagnosticar o MM.
PAULA E SILVA <i>et al.</i> , 2009	Mieloma múltiplo: Características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico e estudo prognóstico	Os resultados encontrados nos exames laboratoriais e as manifestações clínicas dos pacientes estudados foram compatíveis aos achados da literatura. A maioria dos pacientes avaliados apresentava-se em estágio clínico avançado ao diagnóstico, com impor-

SAKAE; SANTOS; BALDESSAR, 2010	Sobrevida de pacientes portadores de mieloma múltiplo atendidos em hospital de referência no Sul de Santa Catarina	tante repercussão na sobrevida. O perfil epidemiológico mostrou leve predominância no sexo feminino e com maior número de pacientes da cor branca. Dor óssea foi a queixa mais frequente. Insuficiência renal e anormalidade da coagulação tiveram associação com a mortalidade dos pacientes com MM.
SANTOS, 2006	Mieloma múltiplo IgM – a propósito de um caso	Apresentou um caso clínico de um doente do sexo masculino, 56 anos, com dores ósseas, localizadas predominantemente no ombro direito. As múltiplas lesões líticas, associadas à gamopatia monoclonal IgMκ e à infiltração plasmocitária na biópsia osteomedular permitiram efetuar o diagnóstico de Mieloma Múltiplo IgM. Apresentou algumas considerações teóricas sobre este subtipo de mieloma considerado, por alguns autores, como uma forma intermédia entre Macroglobulinemia de Waldenström e Mieloma Múltiplo.
SILVEIRA <i>et al.</i> , 2005	Mieloma múltiplo: uma análise clínica e epidemiológica	Foi realizada uma avaliação retrospectiva de 30 pacientes diagnosticados e tratados no Hospital Dr. Luiz Antônio, em Natal/RN. Observou-se prevalência das lesões nos pacientes do gênero masculino e pico de incidência na quinta e sexta década de vida, em 21 pacientes de raça não branca e 9 da raça branca. A sintomatologia dolorosa na região foi relatada pela maioria dos pacientes.
SUCRO <i>et al.</i> , 2009	Mieloma múltiplo: diagnóstico e tratamento	Revisão abordando os principais métodos de diagnóstico do mieloma múltiplo e os tratamentos mais indicados para a neoplasia. Como resultado, observou-se anemia grave, lesão óssea, insuficiência renal e infecção recorrente. O tratamento mais eficiente é o transplante autólogo de células-tronco.

O mieloma múltiplo não tem cura. Na literatura médica, não existem informações objetivas sobre os fatores que levam a predisposição ao MM. Por ser uma doença insidiosa, o diagnóstico precoce é hoje um desafio, pois, se identificado em tempo hábil, permite ao indivíduo uma sobrevida com qualidade. Para tanto, é necessária atenção aos sinais e sintomas inespecíficos que a doença apresenta⁷.

As células neoplásicas do mieloma múltiplo (MM) apresentam uma complexa combinação de alterações genéticas e citogenéticas. As translocações de IgH parecem ser eventos iniciais e fundamentais na patogênese das neoplasias de células plasmocitárias. Contudo, o estudo do MM por citogenética se vê dificultado principalmente pelo baixo índice mitótico da doença, conseguindo-se metafases somente em 20%-30% dos casos. Portanto, a sua utilização foi amplamente substituída pela técnica de FISH que pode ser realizada a partir de células em interfase eliminando assim as limitações metodológicas da citogenética relacionadas com o baixo índice proliferativo⁸. A anormalidade genética mais comum é a deleção do cromossomo 13 estando associado a um pior prognóstico⁹.

Sobre a epidemiologia, Maiolino (2008)¹⁰ informa dados a respeito da prevalência da doença em norte-americanos com 17 casos a cada 100 mil indivíduos, estimando o surgimento de 15 mil novos casos/ano. No Brasil, estes dados não são conhecidos. Por isso, há um esforço dos especialistas em divulgar o MM, afim de, conhecerem as características clínicas e demográficas da doença¹⁰.

A doença apresenta incidência elevada em negros e adultos de meia idade e prevalência a partir dos 50 e 60 anos⁹. Contradizendo estes dados, em um estudo brasileiro retrospectivo de revisão de prontuários de pacientes portadores de MM, o perfil epidemiológico apresentou leve predominância do sexo feminino e maior número de

pacientes da cor branca. Justifica-se essa alteração pelo tamanho da amostra (46 pacientes) e das características sócio-demográficas regionais. Estes dados confirmam a importância dos estudos inerentes às características de cada população¹¹.

No estudo de Sucro *et al.* (2009)⁹ foi relatado um caso correspondente a apresentação do mieloma múltiplo em uma idade atípica em paciente masculino de 16 anos, demonstrando que a idade não é fator determinante¹². No entanto, a idade é importante na classificação prognóstica. A taxa de sobrevivência é menor em pacientes acima de 65 anos se comparado aos mais jovens.

Dentre os diagnósticos laboratoriais, podemos citar o hemograma que evidencia anemia normocítica e normocrômica, em quase 70% dos casos. A neutropenia pode estar presente em 30% dos pacientes e a trombocitopenia em 20%. Em torno de 95% dos casos apresentam intensa aglutinação das hemácias, formando pilhas de hemácias conhecidas como *rouleaux*, observadas facilmente nos esfregaços de sangue periférico¹³.

No estudo de Cançado (2007)¹⁴, a anemia é citada como a complicação hematológica mais comum nos pacientes com MM (\pm 70% dos casos), sendo que cerca de 50 % e 25% dos pacientes apresentam valor de hemoglobina menor que 10,5% e 8,5 g/dl, respectivamente¹⁴. Paula & Silva *et al.* (2009)¹⁹ confirmam a prevalência de anemia em 62% dos casos estudados, onde a hemoglobina variou de 4,8 g/dl a 16,5 g/dl com média de 9,5 g/dl, levando a alteração da coagulação sanguínea e sepse¹⁵.

A radiografia óssea convencional é utilizada na avaliação inicial dos pacientes portadores do MM para avaliar as alterações ósseas que acometem aproximadamente 75% dos indivíduos. Essas alterações consistem em osteopenia, lesões líticas e fraturas. Os estudos radiográficos são considerados padrão ouro¹⁴. A destruição óssea é o principal predomínio clínico do mieloma múltiplo apresentando alta incidência. Em torno de 25% dos pacientes podem apresentar hipercalcemia devido ao aumento de reabsorção óssea^{15,16}.

A insuficiência renal (IR) nos pacientes portadores do MM tem uma incidência de 25 a 50% ao diagnóstico e está relacionada à alta carga tumoral evidenciando estágio avançado da doença¹⁷.

Valores elevados de creatinina sérica (\geq 2 mg/dl) foram encontrados em 23,8% dos pacientes avaliados explicando a presença de insuficiência renal. Outra causa de comprometimento renal evidenciada foi a hipercalcemia, a dosagem de cálcio sérico variou 5,0 mg/dl a 15,1 mg/dl, estando presente em 23,8% dos pacientes estudados, confirmando os dados encontrados na literatura que demonstra que 15% a 30% dos pacientes com MM apresentam hipercalcemia^{16,17}.

De acordo com Martinez (2007)¹⁸, o valor da desidrogenase láctica (DHL) é também outro fator prognós-

tico, pois, um alto nível de DHL indica a atividade da doença, que ocorre em 2% a 10% dos pacientes com MM.

A infecção em MM é a principal causa de mortalidade entre os pacientes e isso se deve ao fato de que há uma diminuição na produção de imunoglobulinas normais, ou seja, as células do mieloma não conseguem produzir anticorpos funcionais, o que aumenta a suscetibilidade a infecções e uma recuperação mais lenta¹⁹.

A eletroforese (quantitativa) e imunofixação (qualitativa) de proteínas sérica e/ou urinárias são fundamentais no diagnóstico, estadiamento e seguimento clínico dos pacientes com MM e pode ser detectada no soro em 80% das vezes ou na urina em 75% dos casos. O aumento da proteína M é detectável à eletroforese como um pico estreito na fração gamaglobulinas ou, menos frequente, das betaglobulinas, através do traçado eletroforético. A confirmação da proteína monoclonal é essencial para diferenciar gamopatias monoclonais das gamopatias policlonais, sendo que as primeiras são neoplásicas ou potencialmente neoplásicas, enquanto as últimas resultam de processos reacionais, frequentemente inflamatórios ou infecciosos²⁰. O principal objetivo das técnicas de imunofixação (ou imuno-eletroforese) é definir o tipo de proteína anormal presente na amostra, identificando as cadeias leves e pesadas envolvidas. A imunofixação, que vem substituindo a técnica de imuno-eletroforese por ser mais sensível e rápida, combina as técnicas de eletroforese e imunoprecipitação. Este método tem grande aplicação na identificação de proteínas M presentes em pequenas quantidades, que são difíceis de detectar por outros métodos¹⁹.

As células plasmocíticas neoplásicas são diferenciadas das não-neoplásicas por marcadores de superfícies que são detectados pela citometria de fluxo, tornando-se hoje uma das opções para monitorização da doença residual mínima por ter alta sensibilidade e por possuir menor tempo para execução²¹.

No exame de urina, detecta-se a presença, a quantidade e o tipo de proteína do mieloma anormal na urina. A avaliação da proteinúria é importante na pesquisa da Proteína de Bence-Jones e na relação Kappa e Lambda, por isso, deve sempre ser feita por um método sensível e quantitativo²².

Santos *et al.* (2006)²³, em estudo de caso clínico através de eletroforese protéica, revelaram gamaglobulinemia de 13g/L [6-10] com curva suspeita de monoclonalidade, tendo se confirmado gamopatia monoclonal IgM por imunofixação urinária e sérica (IgM: 12,757 g/L [0,4-2,3], com IgG e IgA normais, auxiliando no fechamento do diagnóstico de MM.

Pesquisadores apresentaram um relato de caso de difícil elucidação para demonstrar que no MM, não há uma caracterização definitiva. No estudo em questão, a proteína de Bence-Jones urinária resultou negativa, os

achados de líquidos na cavidade torácica e abdominal foram indicativos de exsudato, mas não houve indício de neoplasia. A eletroforese de proteínas apresentou um pico na fração beta ao invés de apresentar alteração na fração gama, como é esperado nas gamopatias monoclonais que envolvem o MM. O diagnóstico se deu após exame histopatológico que evidenciou o mieloma. Este estudo teve como objetivo alertar que mesmo diante de exames laboratoriais negativos ou inconclusivos, deve-se pesquisar de forma exaustiva as alterações clínicas e valorizar os sinais e sintomas²⁴.

Finalmente, em outro estudo de Paula & Silva *et al.* (2008)²⁵ foi realizada uma pesquisa com 137 médicos que atuam na Unidades Básicas de Saúde de Belo Horizonte para verificar o conhecimento e a capacidade de reconhecimento da doença ante um paciente portador do MM, utilizando-se de teste de múltipla escolha. Os autores do estudo detectaram as dificuldades no diagnóstico do MM, uma vez que os médicos demonstraram desconhecimento sobre a patologia ao responderem o questionário. O agravante desse resultado é que em decorrência desse desconhecimento a maioria dos pacientes quando diagnosticados encontram-se em estágio clínico avançado gerando assim um impacto negativo na sobrevida²⁵.

4. CONCLUSÃO

De acordo com os últimos consensos, são necessários três elementos para comprovação do diagnóstico dessa doença: 1) Presença de proteína M. 2) Infiltração da medula óssea por plasmócitos identificados através de aspirado ou biópsia de medula óssea ou biópsia de massa tumoral, com laudo de plasmocitoma. 3) Evidências de danos aos órgãos afetados pelo mieloma múltiplo: anemia, lesões líticas na radiografia do esqueleto, insuficiência renal e hipercalemia.

Diante dessas evidências, testes laboratoriais são realizados para a confirmação do diagnóstico. Dentre eles estão a eletroforese, hemograma, biópsia de medula, exames radiográficos (raio-x, tomografia computadorizada e ressonância magnética), mielograma e exames urinários. O diagnóstico em fases iniciais da doença e a prevenção de complicações podem impedir uma pior evolução do paciente, assim como, o manejo adequado e o encaminhamento apropriado, influenciará na sobrevida e na qualidade de vida. Não se sabe o motivo, mas, embora seja demonstrado que o Sistema de Estadiamento Internacional (ISS) é mais vantajoso e confiável o estadiamento mais utilizado ainda é o proposto por Durie e Salmon. Em muitos dos artigos é citado o despreparo dos profissionais de saúde em reconhecer os sinais da doença devido à proximidade da sintomatologia com outras patologias, o que resulta em progressão e piora do prognóstico. Dessa forma, é imprescindível pensar em

estratégias para disseminar o conhecimento entre os profissionais da área da saúde.

REFERÊNCIAS

- [01] Funari MFA, Guerra JCC, Ferreira E, Pasternak J, Borovik CL, Bacal NSet al. Mieloma Múltiplo: 50 casos diagnosticados por citometria de fluxo. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia [online]. 2005; 27(1):31-36. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v27n1/v27n1a09.pdf>. Acesso em: 01 mai. 2014.
- [02] Silveira EJD, Godoy GP, Freitas TMC, Queiroz LMG, Arruda MLS. Mieloma Múltiplo: Uma análise clínica e epidemiológica. Revista de Odontologia da UNESP. 2005; 34(2):61-65. Disponível em: <http://www.revodontolunesp.com.br/files/v34n2/v34n2a01.pdf>. Acesso em: 12 abr. 2014.
- [03] ABRALE - Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia. Manual de Mieloma Múltiplo. Disponível em: www.abrale.org.br. Acesso em: 12 abr. 2014.
- [04] Faria RMD, Silva ROP. Gamopatias monoclonais: critérios diagnósticos e diagnósticos diferenciais. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia [online]. 2007; 29(1):17-22. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_pdf&pid=S1516-84842007000100005&lng=en&nrm=iso&tlng=pt. Acesso em: 20 ago. 2014.
- [05] Ahlert P. Conhecendo o mieloma múltiplo – Revisão de Literatura [monografia] [online]. Ijuí: Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – UNIJUÍ; 2013.
- [06] Durie BGM. Revisão concisa da doença e opções de tratamento. Mieloma múltiplo: câncer da medula óssea. International Myeloma Foundation Latin American. 2009. Disponível em: file:///C:/Users/Pesquisa/Downloads/revisao_concisa.pdf. Acesso em: 12 abr. 2014.
- [07] Maiolino A. Panorama do mieloma múltiplo. Revista Onco& [online]. 2013 mai-jun; 20-22. Disponível em: <http://revistaonco.com.br/wp-content/uploads/2013/05/MIELOMA.pdf>. Acesso em: 12 abr. 2014.
- [08] Braggio E, Renault IZ. Alterações moleculares no Mieloma Múltiplo. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia [online]. 2007; 29(1): 10-16. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v29n1/v29n1a04.pdf>. Acesso em: 01 ago. 2014.
- [09] Sucro LV, Silva JCML, Gehlen GW, Eldin JFS, Amaral GA, Santana MAP. Mieloma múltiplo: diagnóstico e tratamento. Revista Médica de Minas Gerais. 2009; 19(1):58-62. Disponível em: <http://www.medicina.ufmg.br/rmmg/index.php/rmmg/article/viewFile/85/51>. Acesso em: 12 abr. 2014.
- [10] Maiolino A. Mieloma: Qual o grau de conhecimento sobre doenças nos médicos que atuam no Sistema de Atenção Primária à Saúde? Revista Brasileira Hematologia Hemoterapia. 2008; 30(6):433. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v30n6/v30n6a01.pdf>. Acesso em: 01 mai. 2014.
- [11] Santos NAF, Sakae TM, Baldessar MZ. Sobrevida dos pacientes portadores de mieloma múltiplo atendidos em

- hospital de referência no Sul de Santa Catarina, Brasil entre 1998 e 2008. *Revista Brasileira de Clínica Médica* [online]. 2010; 8(3):216 – 221. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2010/v8n3/a007.pdf>>. Acesso em: 12 abr. 2014.
- [12] Junior JH, Malerbi FK, Filho RM. Trombose de veia central da retina bilateral associada à síndrome de hiperviscosidade sanguínea: relato de caso. *Arquivo Brasileiro de Oftalmologia* [online]. 2005; 68(1):126-128. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abo/v68n1/23272.pdf>>. Acesso em: 20 ago. 2014.
- [13] Failace R. Hemograma: manual de interpretação. 3ed. Porto Alegre: Editora Artes Médicas Sul LTDA; 2003.
- [14] CançadoRD. Mieloma Múltiplo e anemia. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* [online]. 2007; 29(1):67-76. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v29n1/v29n1a14.pdf>>. Acesso em: 19 abr. 2014.
- [15] Paula e Silva RO, Brandão KMA, Pinto PVM, Faria RMD, Clementino NCD, Silva CMF et al. Mieloma múltiplo: características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico e estudo prognóstico. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* [online]. 2009; 31(2):63-68. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v31n2/aop1309.pdf>>. Acesso em: 01 mai. 2014.
- [16] Hungria VT. Doença óssea no mieloma múltiplo. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* [online]. 2007; 29(1):60-66. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v29n1/v29n1a13.pdf>>. Acesso em: 21 abr. 2014.
- [17] Maiolino A, Magalhães RJP. Mieloma múltiplo e insuficiência renal. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* [online]. 2007; 29(1):86-91. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v29n1/v29n1a16>>. Acesso em: 01 mai. 2014.
- [18] Martinez GA. Fatores prognósticos no mieloma múltiplo. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* [online]. 2007; 29(1):27-30. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v29n1/v29n1a07.pdf>>. Acesso em: 20 abr. 2014.
- [19] Oliveira AL, Nucci M. Infecção em Mieloma Múltiplo. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* [online]. 2007; 29(1):77-85. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v29n1/v29n1a15.pdf>>. Acesso em: 01 mai. 2014.
- [20] Bottini PV. Testes laboratoriais para avaliação do componente monoclonal. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* [online]. 2007; 29(1):23-26. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v29n1/v29n1a06.pdf>>. Acesso em: 20 ago. 2014.
- [21] Falcão RP, Dalmazzo LFF. O valor da imunofenotipagem para o diagnóstico do Mieloma Múltiplo e na avaliação da doença residual mínima. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* [online]. 2007; 29(1):3-9. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v29n1/v29n1a03.pdf>>. Acesso em: 20 abr. de 2014.
- [22] International Myeloma Foundation. Manual do paciente. 2011/2012. Disponível em: <<http://www.mielomabrasil.org/publicacoes.php>>. Acesso em: 18 set. 2014.
- [23] Santos B, Ares L, Taveira T, Palma S, Tomé R. Mieloma múltiplo IgM – a propósito de um caso clínico. *Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna*. 2006 abr-jun.; 13(2):83-89. Disponível em: <http://www.spmi.pt/revista/vol13/vol13_n2_2006_083_089.pdf>. Acesso em: 01 mai. 2014.
- [24] Ataíde MS, Bedolo R, Marques EGSC, Martins CJ, Pardi G, Zini MMC. Mieloma Múltiplo. Relato de Caso. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*. 2011 nov-dez; 9(6):459-462. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2011/v9n6/a2545>>. Acesso em: 20 abr. 2014.
- [25] Paula e Silva RO, Faria RMD, Côrtes MCJW, Clementino NCD, Faria JR, Moraes TEC, et al. Mieloma múltiplo: verificação do conhecimento da doença em médicos que atuam na atenção primária à saúde. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* [online]. 2008; 30(6). Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v30n6/v30n6a04.pdf>>. Acesso em: 01 mai. 2014.



ESTRESSE EM DOCENTES: UM ESTUDO COMPARATIVO ENTRE UMA INSTITUIÇÃO DE ENSINO SUPERIOR PÚBLICA E UMA INSTITUIÇÃO DE ENSINO SUPERIOR PRIVADA NA CIDADE DE TOLEDO-PR

STRESS IN PROFESSORS: A COMPARATIVE STUDY BETWEEN A PUBLIC UNIVERSITY AND PRIVATE UNIVERSITY IN THE CITY OF TOLEDO-PR.

MARILENA OLGA KOCH^{1*}, RONNIE JACKSON BIAZI², CRISTINA DI BENEDETTO³

1. Psicóloga, Especialista em Análise do Comportamento e Terapia Analítico-Comportamental e Docente pela Unipar Campus Toledo; 2. Psicólogo, Especialista em Análise do Comportamento e Terapia Analítico-Comportamental; 3. Psicóloga, Psicoterapeuta e Supervisora Clínica em clínica particular. Mestre em Psicologia Social e da Personalidade (PUCRS); Especialista em Psicoterapia na Análise do Comportamento (UEL/PR). Docente e supervisora em cursos de graduação CESUMAR/Maringá-PR e Pós Graduação (UNIPAR, UEM).

* UNIPAR – Universidade Paranaense – Campus I – Toledo. Avenida Parigot de Souza, 3636, Toledo, Paraná, Brasil. CEP: 85903-170.
marilena.koch@gmail.com

Recebido em 28/11/2014. Aceito para publicação em 09/12/2014

RESUMO

O estresse tem sido objeto de investigação em muitas pesquisas científicas nos últimos anos, porém essa temática tem sido pouco explorada no universo docente e principalmente no que diz respeito à docência no ensino superior. O presente trabalho objetivou investigar a ocorrência de estresse e sua sintomatologia entre estes profissionais, por meio de um estudo comparativo, envolvendo uma Instituição de Ensino Superior (IES) pública e uma IES privada na cidade de Toledo/PR. Para a realização da pesquisa, foi utilizado o Inventário de Sintomas de Stress para Adultos (ISSL) em vinte docentes, de ambos os sexos, sendo estes 10 (dez) atuantes em IES pública e 10 (dez) atuantes em IES privada de cursos aleatórios nas áreas de ciências humanas, exatas e biológicas. Os resultados apontaram para um índice bastante elevado em relação à presença de estresse nos docentes amostrados em ambas as instituições – 70% da amostra na IES pública e 80% da amostra na IES privada. Os resultados obtidos com a pesquisa poderão dar subsídios às futuras ações de intervenção visando prevenção e controle do estresse entre docentes, a fim de promover a saúde e qualidade de vida no ambiente acadêmico.

PALAVRAS-CHAVE: Estresse, docentes, trabalho, ISSL (Inventário de Sintomas de Stress para Adultos).

ABSTRACT

The stress has been an object of many scientific research in the last years, however this thematic one has been little explored in the teaching universe and mainly in that it corresponds to the teaching in superior education. The aim of this work was to investigate the occurrence of stress and the symptomatology between these professionals, through the comparative study involving a public university and a private university in the city of Toledo/PR. For the accomplishment of the research, it was used the Inventory of Symptoms of Stress for Adults (ISSL) for twenty professors, of

both the sexes, being 10 (ten) working in public university and 10 (ten) working in private university of random courses in the areas of human sciences, accurate and biological. The results had pointed with respect to a sufficiently high index in relation to the presence of stress in both institutions - 70% of the sample in public university and 80% of the sample in the private university. The results obtained with the research will be able to give to subsidies to the future action like intervention aiming at prevention and control of stress between professors, in order to promote the health and quality of life in the academic environment.

KEYWORDS: Stress, professors, work, Inventory of Symptoms of Stress for Adults.

1. INTRODUÇÃO

Caracterizado por alguns como o mal do século, o estresse tem sido tema de inúmeras pesquisas científicas nos últimos anos. Muitos destes estudos são voltados aos impactos negativos do estresse e seus efeitos na saúde e qualidade de vida dos indivíduos. Com relação ao estresse ocupacional, há também uma vasta produção literária. Porém, pode-se constatar a partir de levantamento bibliográfico que os números são restritos no que se refere ao estresse docente e mais especificamente à docência no ensino superior. Estes dados foram confirmados por Witter (2003)¹, ao revelar em uma de suas pesquisas que o estresse docente tem sido pouco investigado enquanto profissional submetido a condições estressoras.

Para os pesquisadores, o contato com docentes atuantes em universidades públicas e privadas da cidade de Toledo/PR é frequente e por meio de conversas informais observaram-se em seus relatos, queixas frequentes

relacionadas aos sintomas de estresse, como por exemplo, frustração, desmotivação, desgaste físico e mental, queda no rendimento profissional e irritabilidade.

Diante desta realidade e com o propósito de contribuir para o levantamento de dados e possíveis futuras intervenções enquanto psicólogos, surgiu a motivação para a investigação sobre a incidência e os efeitos do estresse a partir de um estudo comparativo entre uma Instituição de Ensino Superior (IES) pública e uma IES privada na cidade de Toledo/PR.

Definição de estresse

O termo estresse, originalmente **stress* vem da física e nesta área de conhecimento, refere-se ao grau de deformidade que uma estrutura sofre quando é submetida a um esforço².

O conceito de estresse foi trazido e adotado pela medicina a partir de Hans Selye, médico e professor da Universidade de Montreal no Canadá. Este pesquisador utilizou a palavra estresse para se referir ao conjunto de reações que um organismo desenvolve ao ser submetido a uma situação que exige um esforço para adaptação. Os estressores são as causas externas, enquanto que o estresse é a resposta do organismo frente aos estressores³.

Selye desenvolveu uma teoria acerca do estresse a qual postulou como Síndrome Geral de Adaptação, referindo-se às alterações não específicas que ocorrem no organismo diante de situações de estresse².

O termo passou a ter destaque dentro da área da saúde, sendo considerado o estresse uma resposta bastante complexa do organismo frente a determinadas situações, podendo representar consequências positivas ou negativas para o mesmo.

Lipp (2001)⁴ define estresse como uma reação composta de alterações físicas e psicológicas que ocorrem quando o indivíduo é forçado a enfrentar situações que ultrapassem sua habilidade de enfrentamento. A função destas respostas é a adaptação do indivíduo à nova situação, gerada pelo estímulo ameaçador ou desafiador. Estresse, portanto, seria um desgaste geral do organismo, sendo o nome que se dá a um conjunto de reações que o organismo emite quando exposto a qualquer estímulo que o excite, irrite, amedronte ou o faça muito feliz⁴.

De acordo com Farias (1982 apud AFONSO, 2006)⁶ qualquer definição de estresse só é válida se o considerarmos como um processo decorrente da atuação de diversos fatores individuais e ambientais, pois nem todas as pessoas são igualmente suscetíveis ao estresse, ou seja, um mesmo estímulo estressor em potencial pode afetar profundamente uma pessoa e deixar outra indiferente.

O estresse pode ser entendido como uma forma de reagir do ser humano, e há autores que apontam suas

características positivas, bem como aqueles que destacam seus efeitos negativos. Grandjean (2005)³ ressalta os aspectos positivos do estresse, pelo fato deste nos impulsionar para a ação e por estar relacionado à manutenção da espécie humana, preparando o indivíduo para lutar ou fugir dependendo da situação em que se depara. Porém, ao não saber lidar com ele, o estresse pode ter efeitos adversos sobre a saúde física e psicológica do indivíduo.

Várias pesquisas têm apontado para o fato de que o estresse é essencial para que o indivíduo possa produzir e até para se proteger num momento de perigo. Ele pode servir como um recurso importante e útil frente às diferentes situações da vida cotidiana, já que em situações em que o indivíduo se sente ameaçado, o organismo entra em estado de alerta, se esquivando de maiores danos⁶.

O estresse pode ser proveniente de diferentes fontes e de acordo com Lipp & Tanganelli (2002)⁷, estas podem ser internas ou externas. As fontes internas estão relacionadas com a maneira de ser do indivíduo, tipo de personalidade, ou seja, a forma particular que da pessoa reagir a estímulos e situações específicas. Os estressores externos estão relacionados com as exigências do dia-dia do indivíduo como: problemas de trabalho, familiares, sociais, morte ou doença de um filho, perda de uma posição na empresa, perda de dinheiro ou dificuldades econômicas, notícias ameaçadoras, etc., sendo muito frequente a ocorrência de um estresse elevado em função da ocupação que a pessoa exerce.

Autores como Ballone (2008)⁸ e França & Rodrigues, (2005)², postulam que as respostas de estresse podem ser divididas em três fases: (1) fase de alerta: quando o organismo é mobilizado para situações de emergência, numa reação de luta ou fuga; (2) fase de defesa ou resistência: na continuidade do agente estressor e na tentativa de o organismo se adaptar e manter a homeostase interna (equilíbrio) ocorre um grande dispêndio de energia, a qual seria necessária para outras funções vitais; (3) fase de exaustão: constitui a consequência da falha dos mecanismos adaptativos a estímulos estressantes permanentes e excessivos, tornando o organismo suscetível a doenças e disfunções e podendo inclusive resultar na sua morte.

Utilizando-se do conhecimento sobre as fases do estresse, Lipp (2000)⁹, após realizar várias pesquisas e estudos na área, elaborou o Inventário de Sintomas de *Stress* para Adultos (ISSL). Além de avaliar os sintomas de estresse nos níveis cognitivo e somático, o inventário possibilita ainda identificar a fase de estresse em que o indivíduo se encontra. Com base nestes estudos e na elaboração deste inventário, a autora acrescentou uma nova fase do estresse - quase-exaustão, que seria a fase intermediária entre a resistência e a exaustão, definindo-as da seguinte forma:

* Para efeitos desse trabalho optou-se pela expressão estresse em português; sua forma original em inglês será apresentada apenas quando assim for citado pelos autores referidos.

1) Fase de alerta: quando o organismo é exposto a uma situação produtora de tensão, ele se prepara para a ação, através da mobilização de alterações bioquímicas, compreendendo as reações de "luta e fuga". Algumas reações presentes são: taquicardia, tensão muscular e sudorese. Quando o agente estressor - o que está gerando o estresse - não é eliminado, o organismo passa ao estágio de resistência.

2) Fase de resistência: nessa fase, o indivíduo, automaticamente, utiliza energia adaptativa para se reequilibrar. Quando consegue, os sinais iniciais (das reações bioquímicas) desaparecem e o indivíduo tem a impressão de que melhorou. A sensação de desgaste generalizado, sem causa aparente, e as dificuldades com a memória ocorrem nesse estágio, mas, muitas vezes, não são identificadas pelo indivíduo em situações de estresse excessivo.

3) Fase de quase-exaustão: o organismo está enfraquecido e não consegue se adaptar ou resistir ao estressor. As doenças começam a aparecer, tais como: herpes simples, psoríase, picos de hipertensão e diabetes em indivíduos geneticamente predispostos. Quando o estressor permanece atuante por muito tempo, ou quando muitas fontes de estresse ocorrem simultaneamente, a reação do organismo progride para a fase de exaustão.

4) Fase de exaustão: observa-se nessa fase um aumento das estruturas linfáticas, a exaustão psicológica e a física se manifestam e em alguns casos a morte pode ocorrer. As doenças aparecem com muita frequência tanto em nível psicológico, em forma de depressão, ansiedade aguda, inabilidade de tomar decisões, vontade de fugir de tudo, como também em nível físico, com alterações orgânicas, hipertensão arterial essencial, úlcera gástrica, psoríase, vitiligo e diabetes.

Quando vive uma situação de estresse o indivíduo não passa necessariamente por estas quatro fases, na verdade, o indivíduo só chega à fase de exaustão quando se encontra diante de um estressor muito grave ou de um acúmulo grande de estressores por um período prolongado de tempo. Na maioria das vezes, chega-se apenas à fase de alerta e resistência, havendo depois uma adaptação à situação específica¹¹.

Existe um número bastante grande de sintomas relacionados ao estresse, dentre eles os mais comuns são: mãos frias e suadas, taquicardia, azia, falta de apetite, dores de barriga, dores de cabeça, nó no estômago, boca seca, tensão nas costas, insônia, respiração ofegante dentre outros⁵. Outros sintomas mais comprometedores, resultantes de um estágio mais avançado do estresse, podem ser: cansaço constante, dificuldade com a memória, dificuldade de concentração, perda da libido, herpes simples, problemas estomacais, tontura, podendo também favorecer no desenvolvimento de doenças como: úlceras gastroduodenais, hipertensão, câncer, infarto, psoríase, vitiligo, retração de gengivas, além de outras

doenças físicas e psiquiátricas¹¹.

Consequências do estresse: relação com o ambiente de trabalho

Desde o início dos tempos, o trabalho é considerado uma atividade essencial para a sobrevivência humana. Em nossa sociedade é caracterizado como a principal ocupação do ser humano, exigindo-lhe um grande dispêndio de tempo e energia.

As transformações no mundo do trabalho têm ocasionado diversas consequências na vida social, sendo uma delas o adoecimento das pessoas em decorrência das pressões cotidianas. Neste processo de adoecimento, destaca-se o estresse.

No Brasil, é compreensível que as pessoas apresentem-se cada vez mais "estressadas", uma vez que a necessidade de adaptação a mudanças constantes e muitas vezes bruscas no trabalho e na vida cotidiana são cada vez maiores⁴.

Kyriacow & Sutcliffe (1981 apud LIPP; TANGANELLI, 2002)⁷ definem o estresse ocupacional como um estado emocional desagradável, em função de aspectos do trabalho definidos pelos indivíduos como ameaçadores, marcado por sentimentos de tensão, frustração, ansiedade e exaustão emocional. Tende a se agravar quando há por parte do indivíduo a percepção das responsabilidades e poucas possibilidades de autonomia e controle. As dificuldades em adaptar-se a essas situações levam ao estresse.

Grandjean (2005)³ complementa ao afirmar que o estresse ocupacional se configura em um estado emocional gerado pela discrepância existente entre as exigências do trabalho e os recursos disponíveis pelo sujeito para gerenciá-lo.

Cooper *et al.* (1988 apud AYRES; BRITO; FEITOSA, 1999)¹² categorizam alguns agentes ocupacionais que podem favorecer o desenvolvimento de estresse em funcionários, da seguinte forma: (1) fatores intrínsecos ao trabalho (condições de salubridade, jornada de trabalho, ritmo, riscos potenciais à saúde, sobrecarga de trabalho, introdução de novas tecnologias, natureza e conteúdo do trabalho); (2) papel organizacional (ambiguidade e conflitos de papéis); (3) inter-relacionamento (para com os superiores, pares e subordinados); (4) carreira (congruência de *status* e segurança e perspectivas de promoções); (5) clima da organização (ameaças potenciais à integridade do indivíduo, sua autonomia e identidade pessoal); (6) Interface casa/trabalho (aspectos relacionais de eventos pessoais fora do trabalho e dinâmica psicossocial do estresse).

Quando submetido a uma forte carga de agentes estressores, o ser humano tende a sofrer danos que, se não tratados com a devida atenção, podem gerar consequências desastrosas. De acordo com Costa (2004)¹³, a grande quantidade de fatores estressantes existentes no am-

biente organizacional faz com que o indivíduo tenha a necessidade de mobilizar mais energia do que dispõe, levando-o assim a níveis extremos de estresse, o que pode acarretar em problemas, tanto para o próprio indivíduo como para a sociedade em geral.

Ao discorrer sobre efeitos do estresse excessivo no ambiente de trabalho Lipp *et al.* (1991)⁵ descrevem que pode haver consequências ao indivíduo como: decréscimo da concentração, atenção, memória de curto e longo prazo, diminuição da velocidade na realização de tarefas, aumento dos índices de erros, maior dificuldade no planejamento e organização do trabalho, baixa da autoestima, problemas de articulação verbal, problemas de relacionamento, diminuição do interesse e o entusiasmo pelo trabalho, aumento no número de faltas, tendência a ignorar novas informações resolvendo os problemas de forma cada vez mais superficial, dentre uma série de outros fatores. Mostra-se claramente que os efeitos do estresse excessivo e contínuo não se limitam ao comprometimento da saúde física. Além de ter um efeito facilitador no desenvolvimento de inúmeras doenças, podem propiciar um prejuízo para a qualidade de vida e a produtividade do ser humano.

O estresse excessivo também apresenta em alguns casos, uma situação de risco para a sobrevivência das empresas, na medida em que eleva seus custos operacionais, através da queda de produtividade, dos acidentes de trabalho, do desperdício de material, do aumento do absenteísmo, e, principalmente, de gastos com assistência médica¹³.

França & Rodrigues, (2005)² complementam ao citar mais algumas destas consequências, como: atrasos constantes, greves, ociosidade, sabotagem, e vínculos empobrecidos.

Estresse ocupacional: seu reflexo em professores universitários

Lipp (1995)¹¹ aponta que tem sido observado um aumento nos índices de estresse no Brasil em determinadas classes da população, tais como: policiais militares, professores e bancários. Dando ênfase a profissão de professor universitário, Costa (2004)¹³ afirma que este vem extrapolando os limites de sua função, a transmissão de conhecimentos, recebendo outras funções e atribuições para preencher lacunas presentes nas instituições de ensino, como por exemplo, número insuficiente de profissionais da educação, falta de recursos educacionais, e o desafio de formar profissionais que, muitas vezes, vem para a universidade sem conhecimentos prévios necessários ou que correspondam de maneira insuficiente ao trabalho do professor.

Mosquera (1976 apud AYRES; BRITO; FEITOSA, 1999)¹² relata que os relacionamentos que ocorrem no ambiente acadêmico (professor-aluno e professor-administração) podem trazer diferentes climas para

as instituições. Conseqüentemente, a natureza de tais relacionamentos pode interferir no surgimento, ou não do estresse. Ele também ressalta que a profissão de professor, por si só, já traz um caráter administrativo, pois, este profissional realiza registros, utiliza materiais didáticos, aplica procedimentos de avaliação, tarefas estas que, entre outras coisas, também cabem à atividade administrativa.

Analisando o ensino superior, público e privado, como uma área complexa e que vem passando por transformações e aperfeiçoamentos constantes, principalmente em relação ao trabalho do professor, percebe-se que as condições de trabalho do docente tendem a mobilizar sua capacidade física, cognitiva e afetiva, exigindo do mesmo uma sobrecarga ou hiper-utilização de suas funções psicofisiológicas, deixando-o bastante vulnerável ao estresse¹³.

Considerando a exposição de professores universitários da cidade de Toledo-PR a fatores estressantes, o presente trabalho teve como objetivo realizar um estudo comparativo em relação à presença, ao nível de estresse, e sua sintomatologia junto a uma pequena amostra de docentes de uma IES pública e uma IES privada por meio do Inventário de Sintomas de *Stress* para Adultos de LIPP (ISSL).

Durante a pesquisa buscou-se preservar a identidade dos docentes participantes e as informações coletadas foram utilizadas exclusivamente para fins do estudo proposto. Desde o primeiro contato foi esclarecido aos mesmos que havia sigilo em relação aos dados coletados e que todos teriam liberdade de aceitar ou não a participação da pesquisa.

2. MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa de campo foi realizada com uma amostra de 20 (vinte) sujeitos de ambos os sexos (Quadro 1), sendo estes 10 (dez) docentes atuantes em uma IES pública e 10 (dez) docentes atuantes em uma IES privada, de cursos aleatórios nas áreas de ciências humanas, exatas e biológicas. Os sujeitos da pesquisa atenderam ao critério de inclusão de ter entre 05 (cinco) e 10 (dez) anos de atuação como docente na respectiva instituição (Quadro 2).

Quadro 1. Distribuição da amostragem de docentes em relação ao sexo na IES privada e IES pública.

Sexo	Docentes IES Privada		Docentes IES Pública	
	Frequência n10	%	Frequência n10	%
Feminino	07	70%	04	40%
Masculino	03	30%	06	60%

Fonte: Coleta direta de dados.

Quadro 2. Distribuição da amostragem de docentes da IES privada e IES pública em relação ao tempo de atuação na respectiva instituição.

Anos	Docentes IES Privada		Docentes IES Pública	
	Frequência n10	%	Frequência n10	%
05	01	10%	01	10%
06	01	10%	00	0%
07	02	20%	04	40%
08	04	40%	03	30%
09	02	20%	01	10%
10	00	0%	01	10%

Fonte: Coleta direta de dados.

Material: Inventário de sintomas de stress para adultos (ISSL)

Validado por Lipp e Guevara (1994) e padronizado por Lipp (2000), o Inventário de Sintomas de Stress para Adultos (ISSL) é um instrumento composto de três quadros, cada um referindo-se a uma das fases do processo de estresse e permite avaliar os sintomas de estresse tanto ao nível cognitivo como ao nível somático, possibilitando ainda identificar a fase de estresse em que o indivíduo se encontra: alerta, resistência, quase exaustão e exaustão. (AFONSO, 2006)⁶

Durante a aplicação do inventário, os sujeitos foram orientados a assinalar os sintomas físicos e psicológicos relacionados ao estresse, experimentados nas últimas 24 horas (quadro 1), última semana (quadro 2) e último mês (quadro 3). Os dois primeiros quadros, compostos de 15 itens referem-se às fases de alerta e resistência respectivamente, e o terceiro quadro composto por 23 itens permite o diagnóstico do estresse já em fase de exaustão. A avaliação do ISSL é feita em termos das tabelas percentuais do teste.

Para a realização deste estudo, buscou-se extrair deste instrumento as seguintes informações: (1) a presença ou ausência de estresse entre os docentes, (2) fase do estresse em que encontram-se os sujeitos e (3) com relação a sintomatologia, observou-se a predominância de sintomas físicos, psicológicos ou ambos.

Termo de Consentimento Livre Esclarecido para o participante

O termo utilizado obedeceu às normas estabelecidas pelo comitê de ética em pesquisa envolvendo seres humanos (CEPEH) da Universidade Paranaense (UNIPAR), que segue as regulamentações da CONEP (Ministério da Saúde) e foi apresentado em duas vias sendo uma destinada ao participante que livremente concordou em fazer parte do estudo e outra destinada aos pesquisadores.

Procedimentos

Para a realização do estudo os pesquisadores *a priori*

entraram em contato com os diretores de duas IES na cidade de Toledo explicando-lhes sobre os objetivos e procedimentos da pesquisa. Após o consentimento e autorização da diretoria de ambas IES, deu-se início a pesquisa de campo.

Os docentes abordados aleatoriamente nos *Campi*, foram informados sobre o estudo em andamento e os devidos procedimentos para a realização deste. Realizada a checagem do critério de inclusão de ter entre 05 e 10 anos como professor na referida IES, os sujeitos eram convidados a participar da pesquisa.

Após o aceite, os docentes individualmente foram orientados a ler e assinar o termo de consentimento livre esclarecido, e devidamente recolhida à assinatura, o mesmo era dirigido a responder o ISSL. Por tratar-se de um instrumento de fácil aplicação e entendimento, a aplicação deu-se rapidamente, levando em média 07 minutos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Presença de estresse

A realização desta pesquisa revelou uma alta incidência em relação à presença de estresse nos docentes amostrados, (15 em 20 sujeitos), ou seja, 75% do total da amostra, havendo uma similaridade nos resultados obtidos nas diferentes Instituições de Ensino Superior. Constatou-se a existência de estresse em 80% da amostra avaliada na IES privada (08 em 10 sujeitos), e 70% da amostra na IES pública (07 em 10 sujeitos).

Estes resultados são condizentes às idéias de Costa (2004)¹³, Lipp (1995)¹¹ e Lipp (2001)⁴ referidas no presente trabalho, que apontam o professor universitário de instituições públicas e privadas como um profissional bastante suscetível ao estresse em função de uma série de fatores contextuais e inerentes a sua profissão, pois mesmo inferindo a existência de uma série de fatores institucionais distintos entre as duas instituições, os índices de presença de estresse foram elevados e bastante similares em ambas.

Fases do estresse

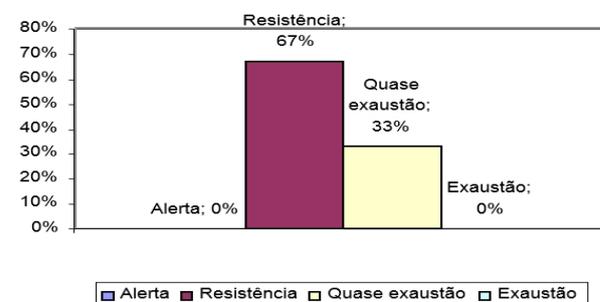


Figura 1. Amostragem de docentes com estresse nas IES pública e privada, distribuídos de acordo com as fases do ISSL (alerta, resistência, quase exaustão e exaustão). Fonte: Coleta direta de dados.

Em relação às fases do estresse apresentadas no ISSL (alerta, resistência, quase exaustão e exaustão), observa-se na figura 1, que entre os docentes avaliados que apresentaram quadro de estresse em ambas IES (15 sujeitos), 67% destes encontravam-se na fase de resistência e 33% na fase de quase exaustão. Cabe aqui ressaltar que nenhum dos sujeitos da amostra que apresentaram estresse se enquadraram na fase de alerta, considerada menos crítica e fase de exaustão, mais crítica.

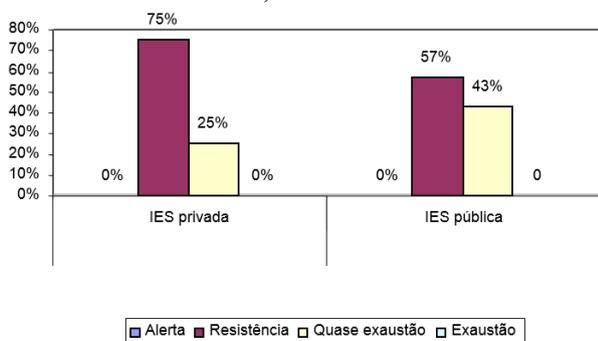


Figura 2. Comparativo entre os docentes amostrados com estresse na IES privada e IES pública, distribuídos de acordo com as fases do ISSL em que os mesmos se encontram (alerta, resistência, quase exaustão e exaustão). **Fonte:** Coleta direta de dados.

Pode-se observar na figura 2 que dos 80% de docentes amostrados com estresse na IES privada (08 sujeitos), 75% destes estavam na fase de resistência e 25% na fase de quase-exaustão. No que diz respeito à IES pública, dos 70% amostrados com estresse (07 sujeitos), estes índices foram de 57% na fase de resistência e 43% na fase de quase-exaustão.

Este alto índice (IES privada: 75% e IES pública: 57%) relacionado à fase de resistência do estresse, nos docentes participantes da pesquisa, demonstra o provável impacto negativo que grande parte destes profissionais vem sofrendo, pois, conforme Lipp (2000)⁹, nesta fase, o indivíduo automaticamente utiliza energia adaptativa para se reequilibrar, havendo geralmente, sensação de desgaste generalizado, sem causa aparente, não sendo identificada pelo indivíduo como uma situação de estresse excessivo.

Embora os resultados revelem um índice superior em relação à existência de estresse (80% da amostra) e a fase de resistência (75% da amostra com estresse) nos docentes da IES privada, os impactos negativos tendem a ser mais significativos na IES pública, uma vez que dos 70% (07 sujeitos) amostrados que apresentaram estresse nesta instituição, 43% destes (03 sujeitos) encontravam-se na fase de quase-exaustão, sobre 25% (02 sujeitos) do total de 80% (08 sujeitos) da amostra com estresse na IES privada.

A fase de quase-exaustão é considerada mais grave, visto que se caracteriza como um momento de grande efeito do estresse sob o indivíduo, havendo uma forte dificuldade de se adaptar aos agentes estressores. (LIPP, 2000)⁹. Ainda de acordo com a autora, nesta fase é co-

mo o aparecimento de doenças, tais como herpes simples, psoríase, picos de hipertensão e diabetes, nos indivíduos geneticamente predispostos.

Sintomatologia do estresse

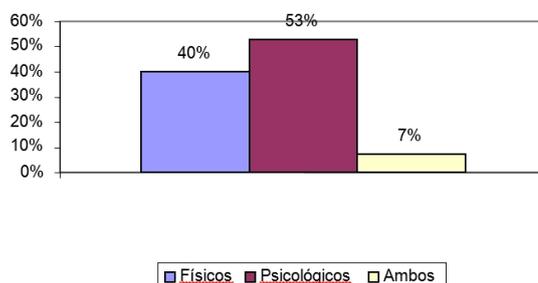


Figura 3. Docentes amostrados que apresentaram estresse em ambas IES, classificados distribuídos de acordo com a predominância de sintomas. **Fonte:** Coleta direta de dados.

Referente à sintomatologia, observa-se na figura 3 que dos docentes amostrados que apresentaram estresse, (15 sujeitos em ambas IES), destes, 53% apresentam predominância de sintomas psicológicos, 40% predominância de sintomas físicos e 7% indicaram predominância de ambos os sintomas.

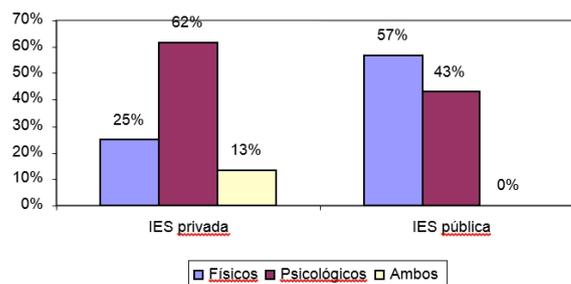


Figura 4. Comparativo entre os docentes amostrados com estresse na IES privada e IES pública, distribuídos de acordo à predominância de sintomas. **Fonte:** Coleta direta de dados.

A figura 4 demonstra que na IES privada, onde 80% dos docentes amostrados apresentaram o quadro de estresse, a predominância de sintomas psicológicos foi de 62%, contra 25% de sintomas físicos e 13% de ambos os sintomas. Já na IES pública, dos 70% da amostra de docentes com estresse, destes, 57% revelaram predominância de sintomas físicos contra 43% de sintomas psicológicos.

Embora haja prevalência dos sintomas psicológicos sobre os físicos no total da amostra com estresse, conforme revela a figura 3, em termos comparativos, os dados apresentados indicam para diferentes formas de manifestações do estresse em professores das instituições distintas, visto que na IES pública os sintomas físicos se sobrepõem aos sintomas psicológicos e na IES privada ocorre o oposto.

4. CONCLUSÃO

Por meio da presente pesquisa, observou-se um índi-

ce bastante elevado em relação à presença de estresse na amostra de docentes em ambas as instituições, demonstrando que, mesmo em instituições distintas (IES pública e IES privada), este profissional encontra-se bastante suscetível ao estresse.

Em relação às fases do estresse, a maioria dos sujeitos avaliados, de ambas as instituições e que apresentaram estresse, se enquadraram na fase de resistência. Porém, na IES pública observou-se um índice significativamente maior em relação a sujeitos avaliados que se enquadraram na fase de quase-exaustão, sendo esta uma fase onde o estresse acarreta em maiores prejuízos para o sujeito.

Os sintomas indicadores de estresse assinalados pelos sujeitos da pesquisa foram bastante variados, porém constatou-se a prevalência de sintomas psicológicos na amostra da IES privada e prevalência de sintomas físicos na IES pública. Estes dados são significativos e podem fornecer dados para outros estudos direcionados às formas de manifestação de sintomas do estresse em indivíduos sob diferentes contingências.

Os argumentos até aqui expostos sugerem a necessidade de atenção para com a saúde e melhores condições de trabalho da população estudada, constituindo alternativas para um melhor gerenciamento do estresse nos ambientes de ambas as instituições de ensino superior, assim como para trabalhos preventivos em relação à problemática.

Embora o presente trabalho tenha se utilizado de uma pequena amostra de docentes atuantes em IES pública e privada, os resultados obtidos revelam dados importantes que poderão subsidiar novas pesquisas e futuras ações de intervenção visando à prevenção e controle do estresse entre docentes, a fim de promover a saúde e qualidade de vida no ambiente acadêmico.

REFERÊNCIAS

- [1] Witter GP. Professor-estresse: análise de produção científica. *Psicologia Escolar e Educacional*. Campinas, v.7, n.1, jun. 2003. [acesso em 21 jun. 2013] Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1413-85572003000100004&script=sci_abstract&tlang=pt
- [2] França ACL, Rodrigues AL. *Stress e trabalho: uma abordagem psicossomática*. 4 ed. São Paulo: Atlas, 2005.
- [3] Grandjean E. *Manual de ergonomia: adaptando o trabalho ao homem*. 5 ed. Porto Alegre: Bookman, 2005.
- [4] Lipp MEN. *Pesquisas sobre stress no Brasil: saúde, ocupações e grupos de risco*. Campinas: Papyrus, 2001.
- [5] Lipp MN, *et al.* *Como Enfrentar o Stress*. São Paulo: Ícone, 1991.
- [6] Afonso F. *Stress e TOC: um estudo exploratório*. 2006. 63f. Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica, Campinas, 2006. [acesso em 01 jun. 2013] Disponível em: <http://livros01.livrosgratis.com.br/cp000516.pdf>
- [7] Lipp MEN, Tanganelli MS. *Stress e qualidade de vida em Magistrados da Justiça do Trabalho: diferenças entre homens e mulheres*. *Psicologia: Reflexão e Crítica*. Porto Alegre. 2002; 15(3). [acesso em 21 jun. 2013] Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/prc/v15n3/a08v15n3.pdf>
- [8] Ballone GJ. *Estresse – Introdução*. Internet. Revisto em 2008. [acesso em 05 jun. 2013] Disponível em: <http://www.psiqweb.med.br/site/?area=NO/LerNoticia&idNoticia=11>
- [9] Lipp MEN. *Manual do Inventário de Sintomas de Stress para Adulto de Lipp (ISSL)*. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2000.
- [10] Urbano MFG. *Stress e qualidade de vida dos pais de crianças com leucemia e os stress da criança*. 2004. 113f. Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade de Campinas – São Paulo, 2003.
- [11] Lipp MEN, Rocha JC. *Stress, hipertensão e qualidade de vida*. Campinas: Papyrus, 1995.
- [12] Ayres KV, Brito SMO, Feitosa AC. *Stress ocupacional no ambiente acadêmico universitário: um estudo em professores universitários com cargos de chefia intermediária*. 1999. [acesso em 20 ago. 2013] Disponível em: http://www.anpad.org.br/diversos/trabalhos/EnANPAD/ena_npad_1999/RH/1999_RH22.pdf
- [13] Costa CWGS. *Fatores estressores no ambiente de trabalho docente: uma investigação em uma universidade privada*. 2004. 112f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Natal, 2006. [acesso em 20. Ago. 2013] Disponível em: http://repositorio.ufm.br:8080/jspui/bitstream/1/11058/1/C_arolineWGSC%20.pdf
- [14] Lipp MEN, Guevara AJH. *Validação empírica do inventário de sintomas de stress*. *Estudos em Psicologia*. Campinas. 1994; 11(3):43-49.



USO DA TOXINA BOTULÍNICA COMO MEIO TERAPÊUTICO PARA TRATAMENTO DE ASSIMETRIA FACIAL CAUSADA POR HIPERTROFIA DO MÚSCULO MASSÉTER

USE OF THE BOTULINUM TOXIN AS THERAPEUTIC MEANS FOR TREATMENT OF FACIAL ASYMMETRY CAUSED BY THE HYPERTROPHY MASSETER MUSCLE

RENATO TESTA **ACOSTA**¹, FANCISCO **KELMER**¹, RENATA CRISTINA GOBBI DE **OLIVEIRA**², RICARDO CESAR GOBBI DE **OLIVEIRA**²

1. Acadêmico do Curso de Graduação em Odontologia da Faculdade Ingá; 2. Doutorado em Ortodontia pela Faculdade de Odontologia de Bauru – USP, Docente do Curso de Graduação em Odontologia da Faculdade Ingá.

Endereço para correspondência: Renato Testa Acosta. Rua: Recife n 47, Bairro Jardim Cidade Nova, CEP 87023-090, Maringá, Paraná, Brasil. rt102@hotmail.com

Recebido em 17/09/2014. Aceito para publicação em 01/11/2014

RESUMO

A hipertrofia do músculo masseter é uma alteração incomum da face, de etiopatogenia desconhecida que se manifesta em jovens, na maioria das vezes, gerando desconforto estético. No caso clínico a seguir, dentre as possibilidades de tratamento, optou-se pela abordagem não-cirúrgica, sendo utilizada a aplicação terapêutica de toxina botulínica do tipo A, que foi injetada diretamente no músculo do paciente tratado. Após o período de 15 dias, observou-se regressão satisfatória da hipertrofia muscular e uma melhora significativa da assimetria facial. No presente estudo avaliou-se a eficácia da toxina botulínica tipo A como meio terapêutico no controle das assimetrias faciais. Foi aplicado 50 unidades de toxina botulínica do tipo A no músculo masseter, para o equilíbrio muscular facial e restabelecimento da harmonia estética. Os resultados demonstraram efeito satisfatório e estético a curto prazo, o que indica que a toxina botulínica do tipo A, é eficaz nos tratamentos das assimetrias faciais.

PALAVRAS-CHAVE: Toxina botulínica tipo A, masseter, hipertrofia facial.

ABSTRACT

The masseter muscle hypertrophy is an unusual change of face, of unknown pathogenesis, which manifests in young people, in most cases, generating aesthetic discomfort. In the clinical case exposed below, one of the possibilities of treatment, we opted for non-surgical approach, being used the therapeutic application of botulinum toxin type A. Its toxin was injected directly into the muscle of the patient treated. After 15 days, there was

satisfactory regression of muscular hypertrophy and a significant improvement of facial asymmetry. In this study, we evaluate the effectiveness of botulinum toxin type A as therapeutic medium in control of facial asymmetry. Was applied in the masseter muscle, 50 units of botulinum toxin type A, for facial muscle balance and restoration of aesthetic harmony. The results showed satisfactory aesthetic and short-term effect, which indicates that botulinum toxin type A, is effective in the treatment of facial asymmetries.

KEYWORDS: Botulinum toxin type A, masseter, facial hypertrophy.

1. INTRODUÇÃO

Muitos autores creditam a Legg (1880)¹ o primeiro relato de hipertrofia do músculo masseter, que consiste no desenvolvimento excessivo dessa musculatura, sendo uma alteração relativamente rara que acomete geralmente pacientes jovens e de etiopatogenia ainda não definida e que, na maioria dos casos, leva o paciente a um desconforto estético.

Clinicamente observa-se o aumento de volume do músculo masseter, uni ou bilateralmente, de fácil delimitação, consistência suave à palpação e geralmente assintomático. Em alguns casos, sensibilidade à palpação, incapacidade funcional devido à dor e queixa de desarmonia oclusal podem estar presentes, embora na maioria das vezes a queixa principal seja estética.

Ainda que seu diagnóstico inicial seja geralmente clínico, o uso de imagens radiográficas convencionais, tomografia computadorizada, ultrassonografia e res-

sonância magnética podem ser fundamentais para sua confirmação, descartando a possibilidade de outras doenças que acometem a região parotídeo-massetérica, tais como: cistos, hemangiomas, lipomas, inflamação das glândulas parótidas, miosite ossificante e tumores malignos. O tratamento cirúrgico envolve intervenções que são realizadas, apenas na musculatura comprometida, apenas na estrutura óssea do ângulo mandibular ou a associação de ambos os procedimentos. Ajustes oclusais, uso de medicamentos espasmolíticos, tranqüilizantes e antidepressivos, são dos principais tratamentos mais conhecidos atualmente.

A toxina botulínica é um complexo toxina-hemaglutina proveniente da bactéria *Clostridium botulinum* que exerce um efeito paralítico, inibindo a ação de acetilcolina na junção neuromuscular, e dessa forma, relaxando a musculatura hipertrofica envolvida. Existem oito tipos sorológicos diferentes, sendo que a mais utilizada é a tipo A, devido à sua potência.

Apesar de ser mais conhecida para tratamentos estéticos de rugas na face, a toxina botulínica tem sido utilizada em Odontologia como meio terapêuticos em bruxismo e disfunções têmporo-mandibulares, sorriso gengival, dor e assimetrias faciais. Como o cirurgião-dentista possui amplo conhecimento sobre as estruturas de cabeça e pescoço, eles estão aptos para realizar tratamentos de algumas afecções da face e da cavidade oral de forma segura e conservadora por meio da aplicação da toxina botulínica por profissionais devidamente capacitados e treinados.

O objetivo deste trabalho foi o de avaliar a eficácia da toxina botulínica tipo A como meio terapêutico no controle da assimetria facial de masseter, pela exposição e apresentação do caso clínico em questão.

2. RELATO DE CASO

Paciente L.P., 20 anos, procurou a Clínica do Curso de Ortodontia da Faculdade Ingá, queixando-se incômodo estético, devido a assimetria facial causada por aumento do volume do rosto no lado esquerdo, sem relato de sintomatologia dolorosa. Durante a anamnese, houve relato de hipertrofia genética e histórico utilização de estimulantes musculares para alterofilismo. Atualmente não apresenta alteração sistêmica ou faz uso de medicamentos. Durante a avaliação visual foi verificado um aumento de volume no músculo masseter esquerdo (Figura 1).

Ao exame clínico não apresentou dor e nenhum outro sinal clássico de Boever (1973), característico da dor temporomandibular: dor à palpação dos músculos da mastigação, presença de sons articulares e limitação de abertura.

Entretanto, foi constatada a presença de facetas de desgaste, caracterizando o bruxismo cêntrico. Com o objetivo de descartar outras doenças que acometem a

região parotídeo-massetérica, foi solicitada tomografia computadorizada total de face, onde se constatou a alteração no volume ósseo do ângulo esquerdo da mandíbula, local de inserção do músculo masseter.

Diante dos dados obtidos na anamnese, exame clínico e imaginológico, foi proposto como plano de tratamento a aplicação de toxina botulínica do tipo A, diretamente no músculo da face envolvido (masseter). Para isso, diluiu-se 1 frasco de toxina botulínica da Marc a dysport (300 U), em 1 mL de soro fisiológico estéril previamente gelado, com agulha ceazer. Após essa diluição, com seringa para insulina agulhada de 30 U, foram aplicadas 50 unidades bilateral em masseteres, 20 U em temporal. Estabeleceu-se retorno de 15 dias, tendo sido observado uma melhora significativa na face. Posteriormente, com 90 dias depois da reaplicação melhorou ainda mais o contorno da face.



Figura 1. Assimetria facial presente em repouso e sorriso do paciente submetido ao tratamento.

A cada consulta de acompanhamento foram realizadas fotos, e nova anamnese, visando à manutenção dos resultados e o controle da satisfação do paciente. Observou-se melhora visual significativa na diminuição da hipertrofia do músculo masseter esquerdo e conseqüente melhora estética em relação à simetria facial foram obtidos após a utilização da toxina por este método (Figura 2). O paciente mostrou-se satisfeito com a melhora alcançada, após um período de tratamento de 3 meses.



Figura 2. Melhora estética em relação à assimetria facial após a finalização do tratamento.

3. CONCLUSÃO

Diante do resultado favorável obtido nesse caso clínico, a técnica utilizada, por ser não-invasiva e reversível, sugere-se sua utilização pelo clínico como alternativa segura e efetiva para o tratamento da hipertrofia do músculo masseter.

REFERÊNCIAS

- [01] Alóe F. *et al.* Bruxismo durante o Sono. Rev. Neurociências. 2003; 11(1):4-17.
- [02] Amantéa DV, *et al.* A utilização da toxina botulínica tipo A na dor e disfunção temporomandibular. JBA, Curitiba. 2003; 3(10):170-3.
- [03] Amantéa DV, *et al.* Toxina Botulínica tipo A: um novo tratamento para disfunção temporomandibular. Rev Assoc Paul Cir Dent. 2006; 60(6):468-71.
- [04] Arena-de-Souza R, Garcez CE. Temas de medicina Estética. 3. ed. Médica Missau, 2004. Mod II p. 107 apud MAGALHÃES C. F.; MAGALHÃES R. F. Sorriso gengival: alternativas para o tratamento. Rev. Só técnicas estéticas. 2007; 4(2-3).
- [05] Brenner R, Madhusoodanan S, Korn Z, Spitzer M. Acute anxiety and depression induced by loss of sensation and muscle control after botulinum toxin A injection (letter). South Med J. 1999; 92(7):738 apud SILVA, J. F. N. A aplicação da Toxina Botulínica e suas complicações. 2011; 134 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Legal)- Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto.
- [06] Carvalho RCR, Shimaoka AM, Andrade AP. O Uso da Toxina Botulínica na Odontologia. Disponível em :<<http://www.institutodontofacial.com.br/si/site/0403>>. Acesso em: 20 maio 2014.
- [07] Celoria A. O uso da toxina botulínica na prática odontológica. Revista Surya News. Maringá. 2011; 19(27):56-8.
- [08] Donini ED, Tuler WF, Amaral MA. Uso da toxina botulínica tipo A em pacientes com bruxismo reabilitados com prótese do tipo protocolo em carga imediata. Rev Jornal Ilapeo, Curitiba. 2013; 7(1):39-45.
- [09] Durso BC, Azevedo LR, Zuben JAV, *et al.* Bruxismo do sono: nova visão para um antigo problema. Jornal Multidisciplinar da Dor Craniofacial. 2003; 3(11):340-9, apud SILVA, N. R.; CANTISANO, M. H. Bruxismo: etiologia e tratamento. Rev. bras. odontol., Rio de Janeiro. 2009; 66(2):223-7.
- [10] Dutton JJ. Botulinum-A toxin in the treatment of craniocervical muscle spasms: short and long-term. Local and systemic effects. Surv Ophthalmol, Brookline. 1996; 41(1):51-65 apud AMANTÉA, D. V. *et al.* A utilização da toxina botulínica tipo A na dor e disfunção temporomandibular. JBA, Curitiba. 2003; 3(10):170-3.
- [11] Freund B, Schwartz M. The use of botulinum toxin for the treatment temporomandibular disorder. Oral Health. 1998; 88:32-7. Apud AMANTÉA D. V. *et al.* Toxina Botulínica tipo A: um novo tratamento para disfunção temporomandibular. Rev Assoc Paul Cir Dent. 2006; 60(6):468-71.
- [12] Freund B, Schwartz M, Symington JM. The use botulinum toxin for the treatment of temporomandibular disorders: Preliminary findings. Jor Oral Maxilofac Surg. 1999; 57:916-20. apud AMANTÉA D. V. *et al.* Toxina Botulínica tipo A: um novo tratamento para disfunção temporomandibular. Rev Assoc Paul Cir Dent. 2006; 60(6):468-71.
- [13] Instituto Ziroldo. Toxina botulínica no dentista. Revista Saúde da Editora Abril. Disponível em:<<http://www.institutoziroldo.com.br/news/toxina-botulinica-no-dentista/>>. Acesso em:20 maio 2014
- [14] Lindern JJ. Type A botulinum toxin in the treatment of chronic facial pain associated with temporo-mandibular dysfunction. Acta Neurol Belg, Bruxelles. 2001; 101:39-41. apud AMANTÉA, D. V. *et al.* A utilização da toxina botulínica tipo A na dor e disfunção temporomandibular. JBA, Curitiba. 2003; 3(10):170-3.
- [15] Lindern JJ. Type A botulinum toxin in the treatment of chronic facial pain associated with temporo-mandibular dysfunction. Acta Neurol Belg, Bruxelles. 2001; 101:39-41. Apud AMANTÉA D. V. *et al.* Toxina Botulínica tipo A: um novo tratamento para disfunção temporomandibular. Rev Assoc Paul Cir Dent. 2006; 60(6):468-71.
- [16] Maciel RN. Oclusão e ATM - Procedimentos clínicos. São Paulo: Editora Santos, 1998 apud TOMACHESKI, D. de, F. *et al.* Disfunção temporo-mandibular: estudo introdutório visando a estruturação de prontuário odontológico. Publ. UEPG Ci. Biol. Saúde, Ponta Grossa. 2004; 10(2):17-25.
- [17] Magalhães CF, Magalhães RF. Sorriso gengival: alternativas para o tratamento. Rev. Só técnicas estéticas. 2007; 4(2).
- [18] Pereira RPA, Negreiros WA, Scarparo HC, *et al.* Bruxismo e qualidade de vida. Revista Odonto Ciência. PUCRS, v. 21, n. 52. p. 185-90, 2006 apud SILVA, N. R.; CANTISANO, M. H. Bruxismo: etiologia e tratamento. Rev. bras. odontol. Rio de Janeiro. 2009; 66(2):223-7.
- [19] Portero PP, *et al.* Placas Oclusais no tratamento da disfunção temporomandibular (DTM). Revista Gestão & Saúde, Curitiba. 2009; 1(1):36-40.
- [20] Rodrigues CK, Ditterich RG, Shintcovsk RL, *et al.* Bruxismo: Uma revisão da literatura. Publ. UEPG Ci. Biol. Saúde. 2006; 12(3):13-21, apud SILVA, N. R.; CANTISANO, M. H. Bruxismo: etiologia e tratamento. Rev. bras. odontol., Rio de Janeiro. 2009; 66(2):223-7.
- [21] Sevilha FM, Pessoa de Barros T, Campolongo, GD, Neto LB. Toxina botulínica tipo A, uma alternativa para tratamentos odontológicos. Revista Braz J Periodontol. 2011; 21:12-17.



SUPRANUMERÁRIO NA REGIÃO DE MANDÍBULA INTERFERINDO NA OCLUSÃO: DIAGNÓSTICO, PLANEJAMENTO E TRATAMENTO DE UM CASO CLÍNICO

SUPERNUMERARY IN THE REGION OF JAW INTERFERING IN OCCLUSION: DIAGNOSIS, AND TREATMENT PLANNING OF A CASE

ANELISY FRANCINE VERSUTI LORETO^{1*}, FRANCISCO KELMER¹, RENATO VICTOR DE OLIVEIRA²

1. Acadêmico do curso de graduação em Odontologia da Faculdade INGÁ, Brasil; 2. Mestre em Cirurgia Buco-Maxilo-Facial pela Universidade do Sagrado Coração de Jesus, Brasil. Professor auxiliar da Faculdade Ingá, Brasil.

* Rua Luiza Davoglio Bortolatto, 134, Jardim Monte Rei, Maringá, Paraná, Brasil. CEP: 87083-665. loretofrancine@outlook.com

Recebido em 20/08/2014. Aceito para publicação em 26/08/2014

RESUMO

Dentes supranumerários são considerados uma desordem ou anomalia numérica, geralmente são identificadas por radiografias em exames de rotina. Essa anomalia pode causar maloclusões, diastema, erupção ectópica, cistos entre outros. Na atualidade a busca por uma boa saúde bucal e melhora na estética do sorriso vem crescendo e muitos pacientes buscam tratamento com essa finalidade. Este artigo relata um caso de supranumerário na região de pré-molar no arco mandibular causando má oclusão e prejudicando a estética do sorriso, em um paciente do gênero masculino, com 31 anos de idade, e no exame clínico e radiográfico revelou um dente supranumerário com raiz completamente formada, na região de pré- molar na mandíbula, causando interferência na oclusão. Neste caso o plano de tratamento consistiu na remoção cirúrgica do dente supranumerário para futuro tratamento ortodôntico, fechamento e alinhamento dos dentes. A fim de diminuir as sequelas dessa anomalia se faz necessária uma intervenção precoce realizada por meio de um exame clínico e radiográfico preciso, diagnóstico e planejamento efetivo. Assim, prevenir ou evitar complicações decorrentes de dentes supranumerários, como o surgimento de tumores, cistos, reabsorções radiculares e impactação de dentes permanentes.

PALAVRAS-CHAVE: Supranumerário, mandíbula, remoção cirúrgica

ABSTRACT

Supernumerary teeth are considered a disorder or numerical anomaly, usually are identified by x-rays in routine tests. This anomaly can cause malocclusions, diastema, ectopic eruption, cysts among others at the present time the search for a good oral health and improves the aesthetics of the smile has been growing and many patients seek treatment for this purpose. This article reports a case of supernumerary in the pre molar in malocclusion and mandibular arch causing damaging the aesthetics of the smile in a male patient, with 31 years of age, the clinical and radiographic examination revealed a supernumerary tooth with fully formed root, in the region of pre molar in the jaw, causing interference on occlusion, in this case the treatment plan consisted in surgical removal of the supernumerary tooth for future orthodontic treatment, closing and

alignment of teeth. In order to decrease the sequelae of this anomaly is necessary an early intervention carried out by means of a clinical examination and radiographic diagnosis and precise effective planning. Prevent or avoid complications arising from supernumerary teeth, as the emergence of tumors, cysts, root resorption and impaction of permanent teeth.

KEYWORDS: Supernumerary, jaw, surgical removal

1. INTRODUÇÃO

Dentes supranumerários é aumento do número de elementos dentários, que ocorrem nas dentições decíduas e permanentes, uni ou bilateralmente. São consideradas uma desordem ou anomalia numérica, geralmente são identificadas por radiografias em exames de rotina. Esta anomalia pode causar maloclusões, diastema, erupção ectópica, cistos entre outros. Ocorrendo de forma unitária ou múltipla estes apresentam as características anatômicas de dentes humanos, podendo ser encontrado tanto na maxila quanto na mandíbula, podendo ser chamados de dente extranumerário, hiperdontia ou supranumerário, a etiologia desta anomalia é desconhecida, mas alguns autores acreditam no fator hereditário^{1,2,3}.

Os dentes supranumerários assemelham-se ao dente da série normal tanto na anatomia quanto histologicamente, podendo se apresentar também com formas atípicas rudimentares com raízes completas ou parcialmente desenvolvidas^{4,5}.

A etiologia desta anomalia é desconhecida, mas alguns autores acreditam no fator hereditário. Outras causas podem ser citadas como desordens em períodos precoces do desenvolvimento embrionário, excesso de célula no estágio de iniciação, proliferação, hiperdesenvolvimento da lamina dentária e dicotomia do botão dental^{2,6,7}.

Existem ainda algumas outras teorias, como a teoria do atavismo, na qual os dentes supranumerários seriam uma reparação dos dentes suprimidos no processo evolu-

tivo do ser humano, ou seja, uma tentativa de reversão à dentição dos ancestrais⁷.

Dependendo da época em que o mesiodens ocorre este pode ser classificado de acordo com a dentição. No caso de dentição permanente são chamados de dentição rudimentar, ou seja, possuem forma anormal ou reduzida, já na dentição decídua é chamado de dentição suplementar^{1,8}.

Quanto a localização, os dentes supranumerários podem ser classificados em: mesiodens (dentes localizados na maxila entre os incisivos centrais); dentes supranumerários da região de pré-molar; paramolares localizados na região de molares; distomolares (são os quartos e quintos molares). Podem ainda ser encontrados, raramente, no seio maxilar e na cavidade nasal^{8,9}.

Na maioria dos casos, os dentes supranumerários são assintomáticos, no entanto podem estar associados à dor, bem como à pericoronarite. A ocorrência de supranumerários pode ser de maior ou menor gravidade dependendo da quantidade de dentes, localização e patologias associadas. Pois o efeito desta anomalia varia desde a erupção dos dentes da série normal, diastema, cisto dentífero, parestesia, distúrbios locais e mau posicionamento^{10,11}.

Em relação as arcadas dentárias, os dentes supranumerários podem ocorrer na maxila, na mandíbula ou em ambas arcadas. Dentes supranumerários ocorrem com maior frequência na maxila cerca de 90% dos casos^{5,12}.

A prevalência dos dentes supranumerários varia de 0,15 a 3,8% entre diferentes populações, com menor frequência na dentição decídua (em torno de 0,03 a 1,9%). Existe uma predileção de 2:1 para o gênero masculino. No Brasil, estudou-se a ocorrência de supranumerários em 4.915 pacientes e encontrou-se prevalência de 3,8% em homens e 2,0% em mulheres, 3,3% na dentição permanente e 0,7% na decídua^{5,13}.

Já a incidência na maxila é bem maior, chegando à proporção de 8:1 em relação à mandíbula, quase 90% localizados na região de incisivos superiores. Existem ainda possíveis locais para a erupção, como seio maxilar e processo articular da mandíbula, processo coronóide, palato, cavidade nasal e através da pele^{13,14}.

Normalmente o diagnóstico é simples e ocorre em um exame de rotina, mas alguns casos é necessário complementar com outros exames como a radiografia panorâmicas, técnica de Clark cone bean, oclusal e lateral de crânio^{15,16}.

O diagnóstico precoce de dentes supranumerários e a intervenção cirúrgica apropriada podem diminuir ou evitar complicações no desenvolvimento da dentição do paciente, obtendo-se uma harmonia funcional, estética e oclusal¹⁷.

Segundo Campos *et al*¹¹, “A intervenção cirúrgica é um tratamento de escolha e apesar de seu caráter invasivo tem sido muito bem aceito pelos pacientes pediátricos”.

Existem controvérsias quanto ao melhor tratamento que deve ser instituído para os elementos supranumerários, que varia de situação a situação. Para realização da remoção cirúrgica devemos avaliar uma série de fatores tais como a cooperação do paciente com o tratamento, se o supranumerário ocupa espaço do dente permanente, se causa giroversão, atrapalha o tratamento ortodôntico, a idade do paciente, o estágio de desenvolvimento do dente, quantidade de remoção óssea e proximidade do supranumerário com as raízes dos dentes⁴.

Desse modo, o objetivo do presente estudo foi apresentar um caso clínico no sentido de enfatizar o diagnóstico de dentes supranumerários e o tratamento, pois um diagnóstico precoce permite um planejamento adequado, o que favorece um bom prognóstico e limita possíveis complicações.

2. RELATO DE CASO

Paciente do gênero masculino, com 31 anos de idade, leucoderma, procurou atendimento na clínica odontológica na Faculdade INGÁ, em julho de 2014, com queixa de possuir um dente de forma estranha atrapalhando o alinhamento dos dentes e a estética (Figura 1).



Figura 1. Foto frontal do Sorriso

O exame clínico intrabucal revelou a presença de um dente supranumerário já irrompido na região do elemento 34, o que causava um desvio para o espaço do elemento 33, que se encontrava em posição distal, além da ausência do elemento 36. Dessa forma, foi preenchida a ficha de anamnese, com identificação, história médica e odontológica. E solicitado um exame complementar (Radiografia panorâmica).

Após o exame clínico e radiográfico, foi diagnosticada a presença de dois dentes supranumerários localizados na mandíbula, um na região do elemento 34 totalmente irrompido e outro na região do 44 incluso (Figura 2).

No plano de tratamento indicou-se a remoção cirúrgica do dente supranumerário na região do elemento 34. Para a localização e remoção do dente supranumerário, foi realizado uma radiografia periapical, verificando que

se encontrava por vestibular na região dos pré molares no hemiarco direito e por palatina no esquerdo.



Figura 2. Radiografia panorâmica inicial dos supranumerários.

Concluindo o diagnóstico, o tratamento preconizado foi a remoção cirúrgica imediata, por este não permitir o alinhamento dos dentes, além de permitir a recuperação do espaço e a prevenção de problemas oclusais mais graves.

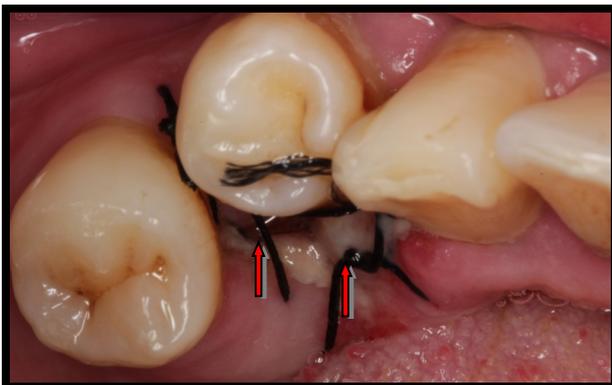


Figura 3. Sutura pós-extração do supranumerário na região do elemento 34

Durante o tratamento o paciente não autorizou a remoção do dente supranumerário que se encontrava intra ósseo, que se encontrava por vestibular na região dos pré molares no hemiarco direito observado na Figura 6.



Figura 4. Após 60 dias da remoção do supranumerário



Figura 5. Rx periapical pós-cirúrgico

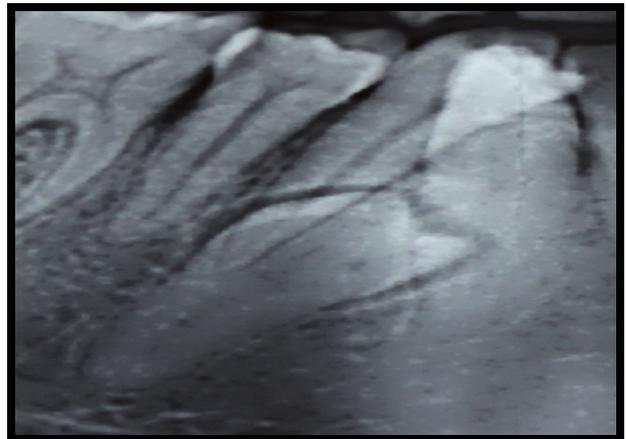


Figura 6. Radiografia periapical supranumerário incluído.



Figura 7. Foto final sorriso

3. DISCUSSÃO

No presente relato de caso, após o exame clínico e radiográfico, foi diagnosticado dois dentes supranumerários que estavam localizados na região de pré-molar da mandíbula. Os dentes supranumerários ocorrem com maior frequência na maxila do que na mandíbula^{5,18}. Entretanto este é um caso raro de supranumerários na

mandíbula.

Uma vez constatada a presença de um supranumerário, estando este irrompido ou não, e que esteja interferindo na oclusão, ele deve ser extraído, desde que não prejudique o desenvolvimento radicular dos dentes vizinhos^{13,19}.

Os dentes supranumerários parcialmente erupcionados ou totalmente erupcionados tem indicação de extração a fim de eliminar fatores de retenção de biofilme dental, contribuindo para a saúde periodontal. Já em dentes retidos, sua remoção está indicada para a prevenção de anquiloses e reabsorções radiculares, devido à proximidade entre as raízes, além da possibilidade de transformação cística ou neoplásica do folículo dentário remanescente no interior do osso^{2,13,19}.

O melhor tratamento para dentes supranumerários é determinado por alguns fatores como à época ideal para a intervenção cirúrgica, se imediatamente ao diagnóstico ou posteriormente, quando o paciente estiver preparado psicologicamente principalmente quando o trauma cirúrgico pode ter efeito negativo ao paciente. Sendo assim devemos avaliar se o paciente está preparado psicologicamente para se submeter à cirurgia^{4,20}.

Uma vez diagnosticada a presença dos supranumerários, a conduta de tratamento propõe uma avaliação individual do caso. Quando os supranumerários não estão interferindo na cronologia normal de erupção, deve-se optar por uma abordagem mais conservadora^{19,21,22}.

Neste caso, a remoção do supranumerário seria imediata, uma vez que o mesmo está atrapalhando no alinhamento dos dentes bem como trazendo problemas para a oclusão^{19,21,23}.

Outro fator que facilitou o caso foi o fato de que um dos elementos extranumerários já estarem irrompidos. Em casos mais simples a autocorreção, após a extração dos dentes supranumerários é uma alternativa mais conservadora²².

4. CONCLUSÃO

Apesar de os dentes supranumerários serem encontrados com mais frequência na maxila, este estudo relatou o caso de uma paciente com dois dentes supranumerários na mandíbula.

O elemento supranumerário foi identificado através de radiografia panorâmica de rotina, que é de grande valia como complemento ao exame clínico, a fim de detectar a anomalia e auxiliar no diagnóstico e também na visualização do elemento em relação às estruturas adjacentes, já que esses dentes, na maioria das vezes, não são identificáveis no exame clínico.

Conclui-se que o exame clínico, diagnóstico precoce, e planejamento da necessidade cirúrgica ou somente o acompanhamento radiográfico dos dentes supranumerários são fundamentais para se prevenir ou evitar complicações como o surgimento de tumores, cistos, reabsor-

ções radiculares, impactação de dentes permanentes e parestesias.

REFERÊNCIAS

- [1] Nagaveni NBN, *et al.* Multi – lobed mesiodens with a palatal talon cusp – a care cas report. Braz. Dent. J. Vol. 21. 4 ribeirão Preto, 1010.
- [2] Coelho A, *et al.* Prevalência e distribuição de dentes supranumerários numa população pediátrica: um estudo radiográfico. Rev Port Med Dent Cir Maxilfac, Lisboa, v. 52, n. 4, p. 189-192, 2011.
- [3] Menezes LM de, *et al.* Characteristics and distribution of dental anomalies in a Brazilian cleft population. Rev. odonto ciênc. (Online), 2010, vol.25, no.2, p.137-141.
- [4] Bezerra PKM, Cavalcanti AL. Dentes supranumerários: revisão da literatura de caso. R. Ci. Biol, Salvador, v. 6, n.3, p. 349-356, 2007.
- [5] Primo L G, Wilhelm R S, Bastos E P S. Frequency and characteristics of supernumerary teeth in brazilian children: Consequences and proposed treatments. Rev Odontol Univ 1997; 11 (4): 231-7.
- [6] Corrêa FG, *et al.* Prevalência de dentes supranumerários – estudo retrospectivo. Int J Dent, Recife, v. 8, n. 1, p. 11-15, jan.-mar, 2009.
- [7] Cruz R, Campos V. Dentes supranumerários. Apresentação de um caso na região de canino nas dentições decídua e permanente. Rev Bras Odont 1991; 28 (3): 24-30.
- [8] Soares AB, Filho UGF, Marzola C, Filho JLT, Barbosa JL, Haagsma IB. Supernumerary teeth and your positions in the dental arch in the district of Curitiba, Paraná, Brazil - 3000 panoramic radiographic research prevalence. Monografia apresentada para conclusão do Curso de Especialização em Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Facial da APCD regional de Bauru – 2007.
- [9] Appiah AS. Maxillary 4 Ih and 5 Ih molars. Br. Dent. J., London, v.169, n.9, p.277, Nov 1990.
- [10] Koo S, Salvador PS, Ciuffi JJ. *et al.*, Bilateral maxillary fourth molars a supernumerary tooth in maxillary canine region: a case report. South African dent. J., Cidade do Cabo, v. 57, p. 404-6, oct., 2002.
- [11] Campos JADB, Santos-Pinto L, Lima LM. Dentes supranumerários. RGO, Porto Alegre, v. 52, n. 1, jan.-mar, 2004.
- [12] Timocin N, Yalcin S, Ozgen M. *et al.*, Supernumerary molars and paramolars. J. Nihon. Univ. Asch. Dent., Tokio, v. 36, n. 2, p. 145-50, mar., 1994
- [13] Reis LFG, *et al.* Dentes supranumerários retidos interferindo no tratamento ortodôntico. Rev. Sul-Bras. Odont. v. 3, n. 2, p.20-25, 2006.
- [14] Kaya GS, *et al.* Non-syndromic supernumerary premolars. Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal, Valencia, V. 16, no. 4, p. 522-525, July, 2011.
- [15] Ribeiro MR. Dentes supranumerários: revisão de literatura. 30 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Odontologia)- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011.
- [16] Kim GS, *et al.* Mesiodens: a clinical and radiographic study. J. Dent. Chil. Chicago, v. 70, p. 58-60, Jan/Apr, 2003.
- [17] Almeida de RR, *et al.* Diastema interincisivos centrais superiores: quando e como intervir? R Dental Press Orto-

- don Ortop Facial, Maringá, v. 9, n. 3, p. 137-156, maio-jun. 2004.
- [18]Campos PSF. *et al.* Anomalias Dentárias de Desenvolvimento. In: PANELLA, Jurandyr Ed. Radiologia Odontológica e Imaginologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap. 13, p. 201-202, 2006.
- [19]Vieira BB, *et al.* Surgical-orthodontic treatment of Class III malocclusion with agenesis of lateral incisor and unerupted canine. Dental Press J. Orthod., June 2013, vol.18, no.3, p.94-100.
- [20]Nunes E, *et al.* Bilateral fusion of mandibular second molars with supernumerary teeth: case report. Braz. Dent. J, 2002, vol.13, no.2, p.137-141. 2002.
- [21]Rocha AML, Columbano NJ, Souza MMG. Hiperdontia na região de incisivos superiores. J. Bras. Ortodon. Ortop. Facial, Curitiba, v.7, n.41, p.389-396, set./out.
- [22]Cal Neto JOAP, Cunha DL, Miguel JAM. Diastemas interincisais superiores associados a dentes supranumerários – considerações clínicas e Relato de um Caso. Jornal Brasileiro de ORTODONTIA & Ortopedia Facial. Vol 7, No 39, 2002.
- [23]Cunha Filho JJ. *et al.* Ocorrência de dentes supranumerários em pacientes do sérico de cirurgia e traumatologia buço-maxilo-facial, Faculdade de odontologia da UFGS, no período de 1998 a 2001. R. Fac. Odontol., Porto Alegre, v. 43, n. 2, p. 27-34, dez. 2002.



***Staphylococcus aureus* E AS INFECÇÕES HOSPITALARES – REVISÃO DE LITERATURA**

Staphylococcus aureus AND NOSOCOMIAL INFECTIONS - LITERATURE REVIEW

MAÍRA FERREIRA PINTO LIMA¹, MILKA AZEVEDO BORGES¹, RAFAEL SANTOS PARENTE¹, RENAN CALDEIRA VICTÓRIA JÚNIOR¹, MARIA EMÍLIA DE OLIVEIRA^{2*}

1. Acadêmicos do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/ IMES – Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil; 2. Doutora em Microbiologia pela Faculdade de Medicina de Minas Gerais, docente do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/ IMES – Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.

* Rua João Patrício Araújo, 179, Veneza, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35164- 251. oliveirame@gmail.com

Recebido em 30/10/2014. Aceito para publicação em 28/11/2014

RESUMO

A bactéria *Staphylococcus aureus*, encontrada na microbiota humana, em determinadas circunstâncias pode provocar de simples infecções até as mais graves infecções, sendo considerada a mais virulenta do seu gênero. Sua enorme capacidade de adaptação e resistência à maioria dos antimicrobianos colocou-a atualmente entre as espécies de maior importância nas infecções nosocomiais. A quantidade das infecções nosocomiais cresce a cada dia no país, gerando um custo de tratamento três vezes maior que os pacientes sem infecção, sendo definidas pelo Ministério da Saúde como infecções adquiridas após a admissão do paciente na unidade hospitalar e que se manifestam durante a internação ou após a alta, quando puderem ser relacionadas com a internação ou procedimentos hospitalares. Este artigo é uma revisão bibliográfica dos últimos cinco anos, baseada nas principais bibliotecas eletrônicas e banco de dados do mundo sobre o *Staphylococcus aureus*, com os objetivos de atualizar os profissionais de saúde e identificar a importância da sua forma metilina resistente nas infecções nosocomiais. São também abordados o custo humano e financeiro e as medidas de prevenção contra esse agente, visando ressaltar a necessidade da criação de novos antibióticos e de investimento em novas pesquisas.

PALAVRAS-CHAVE: *Staphylococcus aureus*, MRSA, resistência, metilina, infecção hospitalar.

ABSTRACT

The bacterium *Staphylococcus aureus*, found in human microbiota, in certain circumstances may cause simple through serious infections, and is counted as the most virulent in its genus. Its enormous capacity of adaptation and resistance to majority of antimicrobials, place it among the most important group in nosocomial infections. The quantity of nosocomial infections is increasing every day, generating a treatment cost three times bigger than in patients without infection and is defined by Healthy Ministry as infections acquired after patient admission in the hospital and that manifest during internment or after discharge from hospital, when could be related to internment or

nosocomial procedures. This paper is a bibliographic revision of last five years, based on main electronic libraries and databases of the world, about *Staphylococcus aureus*, with the purpose of update healthy professionals and identify the importance of its methicillin-resistant form in nosocomial infections. Human and financial costs and prevention steps against this agent were also approached, objectifying put in relief the necessity of developing of new antibiotics and investment in new researches.

KEYWORDS: *Staphylococcus aureus*, MRSA, resistance, methicillin, nosocomial infection.

1. INTRODUÇÃO

O Ministério da Saúde, na Portaria nº 2.616 de 12/05/1998, (<http://www.ccih.med.br/portaria2616.html>) classifica como Infecção Hospitalar (IH), a infecção adquirida após a admissão do paciente na unidade hospitalar e que se manifesta durante a internação ou após a alta, quando puder ser relacionada com a internação ou procedimentos hospitalares^{1,2}.

Segundo informações da Anbio, cerca de 80% dos hospitais não fazem o controle adequado, e o índice de IH varia entre 14% e 19%, podendo chegar a 88,3% em algumas unidades, e cem mil pessoas morrem por ano devido às infecções. A Organização Mundial da Saúde acredita que as infecções hospitalares atinjam 14% dos pacientes internados no Brasil³. As infecções hospitalares são comuns e relevantes devido a sua frequência, morbidade e mortalidade, destacando-se dentre elas as infecções ocasionadas pela bactéria *Staphylococcus aureus*⁴.

As bactérias do gênero *Staphylococcus* são sensíveis à temperatura alta, bem como à desinfetantes e soluções antissépticas, no entanto, os microrganismos podem sobreviver em superfícies secas durante longos períodos de tempo. O *Staphylococcus aureus* é uma das espécies bacterianas mais comuns, e é a mais virulenta do seu

gênero. A disseminação endógena desta bactéria é a mais corriqueira, sendo responsável por muitas das infecções adquiridas no hospital, resultado da presença de estafilococos na pele e na nasofaringe de 15% dos indivíduos saudáveis. No entanto, a disseminação exógena pode acontecer onde as bactérias podem ser transferidas para uma pessoa vulnerável pelo contato direto ou através de fômites. Sendo assim, profissionais da saúde devem utilizar técnicas adequadas de lavagem das mãos para prevenir a transmissão deste microrganismo aos pacientes ou entre os próprios pacientes⁵.

O *S. aureus* desenvolveu vários mecanismos de virulência e estratégias para escapar do sistema imunológico humano, incluindo uma série de proteínas de superfície, enzimas segregadas e toxinas que danificam a membrana por ação citolítica. Tais mecanismos podem causar desde simples afecções como espinhas, furúnculos e impetigo até infecções mais graves como meningite, pericardite, bacteremia e síndrome do choque tóxico⁶.

Nas décadas de 40 e 50, as infecções causadas por *S. aureus* eram tratadas com penicilina, que era ativa contra a parede celular bacteriana. No entanto, logo se desenvolveram bactérias resistentes a antimicrobianos que possuem anel beta lactâmicos. Por este motivo foi desenvolvido em laboratório um grupo de penicilinas (como a meticilina) que possuíam um anel beta lactâmico modificado e por isto eram eficazes contra estas bactérias⁷.

No início da década de 1970, começaram a aparecer cepas de *S. aureus* com resistência à meticilina identificadas pela sigla MRSA (*S. aureus* resistente à meticilina), também resistentes aos demais beta-lactâmicos, como por exemplo, as cefalosporinas. As bactérias MRSA rapidamente se disseminaram em ambientes hospitalares, limitando, assim, a antibioticoterapia de combate às infecções causadas por estas cepas aos glicopeptídeos, como a vancomicina e teicoplanina⁶.

Em unidades de cuidados intensivos, a proporção das MRSAs relacionados com infecções causadas pelo *S. aureus* aumentou notavelmente entre os anos de 1974 e 2004. Sua presença na comunidade vem crescendo de forma semelhante, o que representa um ônus significativo de saúde pública. Portanto o surgimento de cepas resistentes de bactérias como a MRSA exige uma urgente retomada da busca de novos antibióticos⁸.

Diante do aumento de casos de IH e multirresistência dos *S. aureus* o artigo tem como objetivo agrupar informações para atualização do tema e motivar interesse sobre o assunto, contribuindo para a implementação de condutas a serem tomadas que possibilitem minimizar os riscos de infecções hospitalares, melhorando a qualidade da assistência prestada ao paciente hospitalizado.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Pesquisa do tipo revisão bibliográfica em que foi rea-

lizado um levantamento bibliográfico, preferencialmente dos últimos oito anos, em livros, periódicos, bancos de dados como Scielo, PubMed, CAPES e Lilacs. Os descritores usados foram: “*Staphylococcus*”, “*aureus*”, “review”, “infection”, “nosocomial”, “methicillin-resistant”, “hospital” “prevention”, “revisão”, “infecção”, “meticilina” resistente e “hospitalares”, “hospital”

3. DESENVOLVIMENTO

Estrutura e fisiologia do *Staphylococcus aureus*

Os estafilococos são cocos Gram e catalase-positivos, com aproximadamente 0,5 a 1,5µm de diâmetro, imóveis, não esporulados. Podem apresentar diversos arranjos, que vão desde isolados, aos pares, em cadeias curtas, ou agrupados irregularmente (com aspecto semelhante a um cacho de uvas), devido a sua divisão celular, que ocorre em vários planos. Várias características morfológicas, fisiológicas e químicas contribuem para a virulência do *S. aureus*^{5,6}.

Estas bactérias possuem uma cápsula de polissacarídeo que reveste a camada mais externa da parede celular. Já foram identificados 11 sorotipos capsulares de *S. aureus*, os sorotipos 6 e 7 são os mais associados às infecções em seres humanos. A cápsula pode inibir a fagocitose bacteriana ao encobrir as opsoninas, aumentando assim a virulência e a capacidade de invasão dos tecidos e da corrente sanguínea, a partir de um foco periférico⁵.

A superfície externa da maioria das cepas de *S. aureus* contém o fator de coagulação, coagulase ligada, que se liga ao fibrinogênio e o converte em fibrina insolúvel, sendo importante fator de virulência. A sua detecção é utilizada para identificação desta espécie⁵.

Adesinas são moléculas que fazem parte da estrutura gelatinosa do glicocálice e que se ligam aos receptores químicos encontrados na superfície das células epiteliais do hospedeiro, promovendo a aderência da bactéria a essas células⁶.

Sua parede celular possui constituintes que contribuem para indução da resposta imunológica no hospedeiro como o ácido teicóico, que é um polissacarídeo espécie-específico, capaz de ativar a via alternativa do complemento e estimular a produção de citocinas. O peptidoglicano, um polímero de polissacarídeo que atua como agente quimiotático para leucócitos polimorfonucleares, induz a produção de IL-1, que vai atuar como elo entre as respostas inflamatória e imune, e opsoninas, que revestem a bactéria, tornando-a mais facilmente fagocitada. A Proteína A está ligada ao peptidoglicano presente em mais de 90% das cepas de *S. aureus* e que se liga a porção Fc da molécula de IgG, contribuindo para a geração de efeitos anticomplementares, quimiotáticos, antifagocitários, com liberação de histamina, reações de hipersensibilidade, lesão plaquetária e utilizada como

teste de identificação específica para *S. aureus*⁶.

A membrana bacteriana é constituída de um complexo de proteínas, lipídios e uma pequena quantidade de carboidratos. Funciona como uma barreira osmótica para célula e fornece uma âncora para as enzimas celulares biosintética e respiratória⁵.

Essas são algumas das características morfológicas, fisiológicas e químicas que possibilitam ao *S. aureus*, invadir o hospedeiro, escapar de suas defesas, se instalarem e multiplicar, levando assim ao aparecimento das doenças. Sua patogenicidade é devida aos fatores de virulência e à elevada resistência a diversos antimicrobianos. Ambos contribuem de forma efetiva para a colonização bacteriana nos focos de infecção⁹.

Doenças provocadas pelo *Staphylococcus aureus*

O *S. aureus* é considerado altamente patogênico, embora faça parte da microbiota da maioria dos indivíduos, sendo mais encontrada entre pessoas que trabalham em hospitais. Pode ser encontrado em diversos sítios anatômicos, sendo os principais a cavidade nasal e as mãos. É causador de diversos gêneros de infecções, tais como endocardites, pneumonias e septicemias. As feridas cirúrgicas, as escaras e os locais de saída de dispositivos médicos, também podem ser colonizados^{10, 11}.

O estado de portador pode ser transitório, intermitente ou persistente durante meses ou anos. Existe uma maior possibilidade da colonização sub-ungueal ser transitória, enquanto a colonização nasal além de apresentar uma característica mais estável, é o principal local de colonização por estafilococos nos seres humanos, apesar da colonização faríngea, perineal ou gastrointestinal também ocorrer com relativa frequência. A partir do estabelecimento da colonização nasal, o indivíduo contamina as próprias mãos e passa a ser um carreador de bactérias. O portador assintomático é um fator de risco importante na epidemiologia e patogênese da doença, visto que a maioria das infecções nosocomiais ou infecções relacionadas com cuidados de saúde é adquirida após o contato com as mãos contaminadas de profissionais da saúde^{1,12,13}.

Apesar deste microrganismo ser comumente considerado um patógeno nosocomial, onde a internação por longo período sempre foi fator determinante para o surgimento desta infecção, atualmente eles são encontrados causando infecções graves também na comunidade, sobretudo nos casos onde exista uma doença de base grave, como diabetes ou ainda, devido ao uso descontrolado de antimicrobianos¹⁴.

Algumas das doenças provocadas por *S. aureus* são causadas pela produção de toxinas como nos casos da síndrome da pele escaldada, intoxicação alimentar e síndrome do choque tóxico, enquanto outras doenças resultam da proliferação dos microrganismos, o que leva à

formação de abscessos e a destruição dos tecidos como a infecção cutânea, endocardite, pneumonia, empiema, osteomielite e artrite séptica. Na presença de um corpo estranho (pino, cateter) ou doenças congênitas, com resposta quimiotática ou fagocítica prejudicada, o número de estafilococos necessários para estabelecer a doença é significativamente menor⁵.

Os testes comumente utilizados para diagnóstico de MRSA são o cultivo da bactéria em meio apropriado e subsequente *screening* com disco de oxacilina que é priorizada por se apresentar mais estável durante o armazenamento. Entretanto, o uso de técnicas moleculares é considerado mais rápido e sensível. Os perfis plasmidiais podem ser úteis na complementação de técnicas culturais já existentes. A utilização da reação em cadeia pela polimerase tem sido utilizada com sucesso para o diagnóstico através da análise de genes bacterianos¹⁵.

Resistência antimicrobiana do *Staphylococcus aureus*

Os *Staphylococcus aureus* possuem mecanismos de defesa contra algumas drogas. Cepas de *S. aureus* portadoras de resistência múltipla são mais comuns em ambiente hospitalar tendo como consequência problemas clínicos e epidemiológicos. Esta resistência limita as opções terapêuticas e prolonga o tempo de tratamento dessas infecções^{1,4,10}.

A maioria das cepas destas de *S. aureus* adquiriram um plasmídeo que codifica uma penicilinase (β -lactamase), enzima que inativa o antibiótico por hidrólise do anel β -lactâmico. Diante disso, foi desenvolvido em laboratório um grupo de drogas resistentes a β -lactamase, como a nafcilina, oxacilina e meticilina. No entanto na década de 60 surgiram as primeiras amostras resistentes a essa nova classe de penicilinas⁷.

Os *S. aureus* codificam enzimas denominadas proteínas ligadoras de penicilinas (PBPs). Essas enzimas são responsáveis pela síntese da parede celular bacteriana e constituem alvos de ação dos antibióticos β -lactâmicos. A resistência do *S. aureus* à meticilina ou oxacilina (MRSA) se deve à aquisição do gene *mecA* que codifica PBPs alteradas. As MRSA expressam um subtipo de PBP denominada de PBP2a ou PBP2', que possui afinidade reduzida não somente à meticilina ou oxacilina, mas a todos os antibióticos β -lactâmicos¹⁶.

Com o aumento do número de IH causadas por MRSA, aumenta também o uso de vancomicina, que é muitas vezes considerado a última arma contra essas cepas. O uso deste medicamento foi difundido após 1980, e o aumento da pressão seletiva levou ao isolamento, em 1997, da primeira cepa de *S. aureus* resistente à vancomicina no Japão e, em 2000, no Brasil. Essa cepa possuía o gene *vanA*, provavelmente adquirido de uma cepa de *Enterococcus* resistente à vancomicina¹.

Os mecanismos de aquisição de resistência podem

ser classificados em dois grupos principais: mutação em um gene no cromossomo bacteriano, ou aquisição de um gene de resistência de outro microrganismo, através de transdução, transformação ou conjugação. Essas modificações no genoma dos microrganismos normalmente estão relacionadas às mudanças na enzima ou estrutura alvo, na via metabólica, bombas de efluxo e inativação do antibiótico por degradação do mesmo ou inibição competitiva¹.

Outros mecanismos incluem a diminuição da permeabilidade da célula bacteriana, alterações de moléculas onde se aderem os antibacterianos e expulsão do antibacteriano do interior da célula também conferem resistência às drogas antimicrobianas. Associado a estes fatores, baixas concentrações de antibióticos alteram a estrutura e antigenicidade bacterianas, a síntese e excreção de enzimas patogênicas e a cinética de crescimento bacteriano¹⁰.

O intercâmbio comercial e as viagens internacionais também têm participação no desenvolvimento de resistência. Por exemplo, se um microrganismo se origina na África ou sudeste asiático, dentro de 24 horas ele pode chegar à fronteira americana. O mau e excessivo uso dos antibióticos, junto com a distribuição a níveis inferiores ao que é sugerido em manuais terapêuticos, assim como as precárias condições de higiene, o fluxo contínuo de viajantes, o aumento de pacientes imunocomprometidos e a lentidão para o diagnóstico das infecções bacterianas têm favorecido o aumento da resistência não só nos hospitais, como também na comunidade como um todo, podendo atingir inclusive indivíduos saudáveis¹⁷.

Infecção hospitalar e *Staphylococcus aureus*

No Brasil, os dados sobre IH são pouco divulgados. Além disso, esses dados não são fornecidos por muitos hospitais, o que dificulta o conhecimento dimensional do problema no país^{1,2,18}.

A IH no Brasil cresce a cada dia, gerando um custo de tratamento três vezes maior que os pacientes sem infecção. Mesmo com a legislação vigente no país, os índices de infecções nosocomiais permanecem altos, 15,5%, o que corresponde a 1,18 episódios de infecção por cliente internado com IH nos hospitais brasileiros. Além disso, considera-se mais um agravante, o fato das instituições de saúde pública possuírem a maior taxa de prevalência de IH no país, 18,4%. Pacientes em unidades de terapia intensiva (UTIs), além de mais vulneráveis intrinsecamente à infecção estão em maior risco de adquirir IH e sepse. Infecções da corrente sanguínea, pneumonias e infecções do trato urinário são as IH mais comuns, pois são frequentemente associados à utilização de procedimentos invasivos, tais como: cateterismo venoso central, cateter vesical, ventilação mecânica, monitoramento invasivo da pressão central, internações prolongadas, cirurgias complexas, drogas imunossupressoras, uso de

antimicrobianos de amplo espectro, presença de doenças prévias e as interações com a equipe de saúde e os fômites^{19,20,21}.

Segundo estudo realizado no hospital geral de Sumaré-SP no período de 2007-2008, foram registrados 286 óbitos, nos quais 133, estava associado a IH, sendo 75 diretamente devido a infecção adquirida no hospital e o microrganismo mais encontrado foi *S. aureus*. A prevalência desta bactéria nas infecções hospitalares está de acordo com os demais casos encontrados no país²².

Infecções provenientes de centros de terapia intensiva (CTI), são responsáveis por 5 a 35% de todas as IHS e aproximadamente 90% de todos os surtos ocorrem nessas unidades. Taxas de mortalidade nos CTIs podem variar de 9 a 38% e alcançar 60% devido a ocorrência de IH. De acordo com um estudo realizado em um hospital universitário de Belo Horizonte- MG, o tempo de internação de um paciente no CTI, está diretamente relacionado com a colonização e infecção nosocomial^{23,24}.

Segundo Lisboa *et al.* (2007)²⁵, de 174 pacientes avaliados em um estudo em dezesseis CTIs no Rio Grande do Sul, 122 estavam infectados, dentre esses 51 adquiriram infecção no CTI. As áreas mais frequentemente acometidas pelo quadro infeccioso foram o pulmão, trato urinário e sepse sem foco definido e o microrganismo mais isolado foi *S. aureus*, sendo que destes, 63% eram cepas resistentes a metilicina.

As infecções causadas por MRSA são adquiridas em hospitais através da admissão de um paciente colonizado ou infectado. O MRSA foi inicialmente descrito no reino unido em 1961, e nos Estados Unidos, o primeiro relato foi feito em 1968 e hoje ultrapassa 50% dos casos entre pacientes em UTI. Cerca de 70% dos isolados desta bactéria de infecções nosocomiais, nos principais hospitais brasileiros, são MRSA principalmente em UTIs. Durante a última década, assistiu-se à emergência a nível mundial de infecções causadas por MRSA associado à comunidade (CA-MRSA) em indivíduos saudáveis, sem fatores de risco para infecção adquirida no hospital (HA-MRSA), particularmente em crianças e adultos jovens e sua prevalência é desconhecida^{17,24,26,27}.

Na última década, foram analisados vários fatores de risco associados com a mortalidade em pacientes que adquiriram pneumonia hospitalar. Os pacientes que receberam tratamento adequado com antibióticos tiveram menor mortalidade do que aqueles que receberam a terapia inadequada. Porém observou-se que a terapia inicial não abrange os microrganismos multirresistentes, como MRSA²⁸.

Em um hospital-escola de São Paulo, com capacidade para 660 leitos, foi verificado que a incidência de pacientes com sepse hospitalar por MRSA atingiu 73,22%, o índice de mortalidade foi de 56,33%. Pacientes infectados com MRSA apresentam probabilidade de morte até cinco vezes maior do que os não infecta-

dos^{10,29}.

Em um hospital universitário em Londrina, a colonização por *S. aureus* em membros da equipe médica foi próxima à normalmente encontrada na comunidade: 17,68%, sendo 1,19% portadores de MRSA, enquanto que em Goiânia, foi de 84,7%, sendo 9,7% portadores de MRSA. Nesse mesmo hospital, a média de casos de sepse causada por MRSA em indivíduos acima de um ano de vida foi de cinco para 1000 pacientes admitidos, a taxa de mortalidade nesses casos foi de 35,1%. Em países desenvolvidos, a ocorrência de sepse nosocomial raramente ultrapassa 1,5 por 1000 pacientes admitidos, mas a taxa de mortalidade relatada é de até 40%^{30,31}.

Estudos realizados em CTIs de hospitais públicos de Vitória da Conquista, Bahia, sugerem, de acordo com certos locais onde ocorreu o isolamento do *S. aureus*, que o principal vetor para a contaminação da unidade deveria ser as mãos dos profissionais da saúde. Dentre os *S. aureus* isolados, 36% eram resistentes a oxacilina, sendo que destes, 88,6 carregavam o gene *mecA*³².

Arantes *et al.* (2013)¹ identificaram o perfil de colonização de *S. aureus* residentes na cavidade nasal de profissionais de enfermagem, uma vez que são esses trabalhadores os principais manipuladores de pacientes hospitalizados. Neste trabalho foi demonstrado que a prevalência desta bactéria nos trabalhadores estudados foi de 71,66%, sendo que desse percentual 65,11% mostraram-se resistentes à oxacilina (MRSA), 6,98% resistentes à vancomicina (VRSA), 2,33% resistentes à teicoplanina, sendo a linezolida o único antibacteriano ao qual esse microrganismo apresentou sensibilidade de 100%.

A prevalência tem apresentado crescimento contínuo em instituições hospitalares a nível mundial ao longo do tempo. Em algumas áreas, mais de 95% das ocorrências de infecção por *S. aureus* são devido a cepas resistentes à penicilina ou ampicilina, e mais de 50% apresentam resistência a meticilina, que é uma das últimas alternativas para o tratamento de infecções por este microrganismo. Embora as medidas de controle destinadas a evitar sua transmissão tenham sido iniciadas nos hospitais após o seu aparecimento na Europa, sua implementação em larga escala foi tardia e, como resultado, a transmissão de MRSA provocou uma pandemia^{1,12}.

Controle e prevenção das infecções estafilocócicas

Os dispositivos médicos que auxiliam ou monitoram funções básicas do corpo contribuem muito para o sucesso de tratamentos médicos, porém, ao atravessar barreiras defensivas naturais, esses dispositivos propiciam aos microrganismos um acesso a líquidos e tecidos que normalmente são estéreis, elevando os índices de IH, em especial, por MRSA². Apesar da existência de novos agentes antimicrobianos, tais como a linezolida, a vancomicina continua a ser a terapia padrão para o trata-

mento de infecções causadas por estas estirpes multirresistentes¹⁶.

A linezolida, da classe das oxazolidinonas, foi aprovada pelo Food and Drug Administration dos Estados Unidos para infecções de pele, tecidos moles e pneumonia por MRSA. Clinicamente, a eficácia é semelhante à vancomicina e a resistência é rara. Entretanto a linezolida tem custo elevado e tem o potencial de toxicidade substancial, incluindo mielossupressão, neuropatia periférica, neurite óptica e acidose láctica, portanto deve ser reservado para infecções graves, quando outros medicamentos orais não são uma opção. Apesar do isolamento de cepas de *S. aureus* resistentes à vancomicina esta droga é ainda muito utilizada para infecções causadas por MRS^{1,33}.

Há relatos de MRSA resistentes à vancomicina no nordeste da Índia, recomendando-se a monitorização frequente do padrão de susceptibilidade dos MRSA e a formulação de uma política definida de antibioticoterapia com objetivo de redução da incidência de infecção por MRSA bem como a divulgação da informação aos médicos do nível primário de saúde da região³⁴.

As precauções convencionais são a base da prevenção da transmissão de agentes multirresistentes nos ambientes hospitalares. Os pacientes infectados ou colonizados com MRSA devem ser isolados, se isso não for possível, o isolamento em grupos pode ser considerado, programas educacionais a respeito da infecção devem ser realizados com pacientes, visitantes e funcionários da unidade, desde a lavagem das mãos até a utilização de equipamentos de proteção individual, minimizando as chances de disseminação desse agente infeccioso multirresistente. O contato com profissionais de saúde pode ser um meio importante de transmissão de infecção entre pacientes. Apesar de esse contato trazer benefícios, como o melhor manejo da dor, prevenção e monitorização de eventos adversos, melhorar o estado físico e emocional do paciente, pode também, aumentar o risco de infecções hospitalares^{12,35}.

O controle hospitalar de MRSA endêmico tem se baseado em estratégias complementares: identificação precoce e isolamento de portadores assintomáticos para evitar sua disseminação; lavagens do corpo com antisépticos; tratamento sistêmico e/ou tópico, bem como um melhor cumprimento da higiene das mãos e de outras medidas de precauções convencionais para reduzir a pressão seletiva dos antibióticos. Essa abordagem pode ajudar a minimizar a propagação de MRSA, reduzindo tanto a pressão seletiva dos antibióticos e quando as taxas de portadores e infecção de MRSA em hospitais onde há endemia. Além disso, o cumprimento dessas medidas deverá ter uma repercussão clínica positiva nos pacientes de alto risco, como aqueles na UTI. É importante salientar que o MRSA pode permanecer em várias superfícies durante semanas e até meses^{1,2,12}.

Na Inglaterra e País de Gales foi realizada uma campanha voltada para profissionais de saúde, denominada "Cleanyourhands", que teve como objetivo conscientizar os profissionais sobre a necessidade da higiene correta para prevenção das IH. A mesma era promovida por meio de cartazes e orientações aos profissionais, para esfregar as mãos com sabão e álcool à beira do leito. Um estudo realizado para avaliar a campanha chegou à conclusão de que não houve redução da bacteremia de MRSA com o consumo de sabão e sim com o consumo de álcool, indicando que o sabão é menos eficaz na desinfecção do *S. aureus*, quando comparado ao uso do álcool³⁶.

Como a infecção da corrente sanguínea está intimamente ligada com a IH, foi realizado em um hospital grego, um levantamento sobre a incidência, colonização e os fatores de risco, através da utilização do cateter venoso central (CVC). Para prevenção das infecções de colonização por cateter, concluiu que o uso do CVC pelo menor tempo possível, boa higiene das mãos e a troca do CVC em intervalos < 48 horas são práticas que devem ser seguidas³⁷.

Segundo Alvarez *et al.* (2010)¹² devem ser utilizadas culturas de vigilância ativa (ASC) para triagem dos pacientes no momento da internação hospitalar, com a finalidade de identificar os portadores de MRSA (portadores prevalentes), seguido de exames periódicos para identificar os pacientes que adquirem MRSA durante a internação (casos incidentes). Observa também a importância da aplicação da ASC para os profissionais de saúde incluindo o treinamento da equipe, prática da higiene das mãos e o uso das precauções de contato. No entanto, permanecem dúvidas sobre a viabilidade das ASC como um método válido para reduzir a prevalência de MRSA, considerando os custos associados à sua instituição.

Além do custo humano, é importante ressaltar o custo econômico relacionado à disseminação dessas cepas resistentes, pois há tendência de prolongar a permanência do paciente no hospital em 40% e de aumentar o custo do tratamento em pelo menos 32%, comparado aos demais pacientes. Um hospital universitário na Finlândia contabilizou o custo de um surto de MRSA de 14 meses de duração em US\$ 1.279.385,00 apenas para o tratamento dos pacientes e controle do surto. Embora dispendiosas, todas as políticas de controle e erradicação de MRSA demonstraram ser financeiramente vantajosas¹.

Infecções hospitalares estão associadas a internações prolongadas e aumento dos custos de saúde. Avanços contínuos no uso de dispositivos invasivos, aumento no número de pacientes imunocomprometidos e um aumento constante na prevalência de organismos resistentes a antibióticos, incentivou a comunidade científica a desenvolver uma vacina para prevenir tanto a infecção por *S. aureus* adquirida na comunidade, quanto nas IHS. Apesar da existência de dois grandes estudos para esse fim, ainda não foi possível desenvolver uma vacina se-

gura e eficaz³⁸.

4. CONCLUSÃO

O cotidiano da maioria dos profissionais de saúde envolve o contato com microrganismos, e percebe-se que a maioria deles não tem conhecimento suficiente sobre a prevalência, importância, resistência bacteriana e morbimortalidade por ela imposta. Vale ressaltar que podem ocorrer falhas na prevenção de infecções por medidas simples, como a lavagem das mãos.

O surgimento de microrganismos cada vez mais resistentes, principalmente daqueles encontrados na microbiota hospitalar; como é o caso do *S. aureus*, é motivo de preocupação, e ressalta a importância do investimento nas pesquisas tanto sobre a prevalência das infecções nosocomiais por este agente, quanto para a descoberta de novas estratégias terapêuticas e novos antibióticos.

A prevenção e a conscientização dos profissionais de saúde se mostra atualmente a medida mais eficaz no controle das infecções hospitalares e no surgimento de novas cepas resistentes.

REFERÊNCIAS

- [1] Arantes T, Paixão GOD, Silva MD, Castro CSA. Avaliação da colonização e perfil de resistência de *Staphylococcus aureus* em amostras de secreção nasal de profissionais de enfermagem. Rev Bras Farm 2013 Fev; 94(1): 30-34.
- [2] Santana LS, Ramos GS, Pereira JC, Hugo PCA, Guedes HM. Infecção hospitalar em pacientes cirúrgicos de um hospital do interior de Minas Gerais. R Enferm Cen O Min 2012 Jan-Abr; 2(1): 51-57.
- [3] Benevides C. Sem controle eficiente, infecções hospitalares causam cem mil óbitos por ano. (Acesso: 10/01/2014). Disponível em: <http://oglobo.globo.com/pais/mat/2011/09/18/sem-contr-ole-eficiente-infeccoes-hospitalares-causam-cem-mil-obitos-por-ano-925387802.asp>
- [4] Catão RMR, Belém LF, Silva PMF, Nunes LE, Fernandes AFC. Avaliação da colonização nasal por *Staphylococcus aureus* em funcionários de um serviço de saúde em Campina Grande-PB. Rev Biol Farm 2012; 7(1): 1983-4209.
- [5] Murray PR. Microbiologia Médica. 6ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.
- [6] Santos ALD. *Staphylococcus aureus*: visitando uma cepa de importância hospitalar. J Bras Patol Med Lab 2007 Dez; 43(6): 413-423.
- [7] Hauser AR. Antibióticos na prática clínica. 1ª ed. Porto Alegre: ARTMED, 2009.
- [8] Morell EA, Balkin DM. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a pervasive pathogen highlights the need for new antimicrobial development. Yale J Biomol Med 2010 Dec; 83(4): 223-233.

- [9] Dias RS, Zuccoli PC. Infecção hospitalar por *Staphylococcus aureus* e fatores de risco para o desenvolvimento da Síndrome do Choque Tóxico (TSST-1). *NBC 2012 Ago-Set*; 2(03): 27-37.
- [10] Ratti RP, Sousa CP. *Staphylococcus aureus* meticilina resistente (MRSA) e infecções nosocomiais. *Rev Ciênc Farm Básica Apl* 2009; 30(2): 1-8.
- [11] Silva SA, Deuschle RAN, Garlet CDCM. Pesquisa de *Staphylococcus aureus* nas maçanetas das portas dos quartos de um hospital da região noroeste do estado do rio grande do sul. *Rev Saúde* 2012 Dez; 38(1): 99-108.
- [12] Alvarez C, Labarca J, Salles M. Estratégias de prevenção de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) na América Latina. *Braz J Infect Dis* 2010 Dez; 14(2): S108 – S120.
- [13] Fenalte MP, Gelatti LC. Contaminação de jalecos usados pela equipe de enfermagem. *Rev Fasem Ciên* 2012 Jan-Jun; 1(1): 39-44.
- [14] Queiroz GM, Silva LM, Pietro, RCLR, Salgado HRN. Multirresistência microbiana e opções terapêuticas disponíveis; Microbial multi-resistance and available therapeutic options. *Rev Soc Bras Clín Méd* 2012 Mar-Abr; 10(2): 132-38.
- [15] Faria IS, Ueno M. Estudo comparativo da colonização por *Staphylococcus aureus* em crianças saudáveis e crianças de uma unidade pediátrica de um hospital universitário hospital universitário. *Rev Biociên UnitaU* 2009 Jul; 15(1): 34-38.
- [16] Silva LV, Araújo MT, Santo KR, Nunes AP. Evaluation of the synergistic potential of vancomycin combined with other antimicrobial agents against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative *Staphylococcus* spp strains. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2011 Feb; 106(1): 44-50.
- [17] CRF-SP: Antibióticos. São Paulo: CRF-SP, Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo, 2011. [Acesso em: 28 ago de 2011]. Disponível em: <http://crfsp.org.br>
- [18] Rulka EL, Lima M, Neves EB. Perfil das publicações científicas sobre a infecção hospitalar na base de dados SciELO. *J Health Sci Inst* 2012; 30(2): 161-65.
- [19] Moura MEB, Campelo, SMA, Brito, FCP, Batista, OMA, Araújo, TME, Oliveira, ADS. Infecção hospitalar: estudo de prevalência em um hospital público de ensino; Nosocomial infection: study of prevalence at a public teaching hospital. *Rev Bras Enferm* 2007 Jul-Aug; 60(4): 416-21.
- [20] Dal-Bó K, Silva RMD, Sakae TM. Nosocomial infections in a neonatal intensive care unit in South Brazil. *Rev Bras Ter Intensiva* 2012 Oct-Dec; 24(4): 381-85.
- [21] Dereli N, Ozayar E, Degerli S, Sahin S, Koç F. Three-year evaluation of nosocomial infection rates of the ICU. *Rev Bras Anestesiol* 2013 Jan-Feb; 63(1): 73-84.
- [22] Guimarães AC, Donalisio MR, Santiago THR, Freire JB. Óbitos associados à infecção hospitalar, ocorridos em um hospital geral de Sumaré-SP, Brasil. *Rev Bras Enferm* 2011 Set-Out; 64(5): 864-69.
- [23] Machado R, Carvalho D, Oliveira A. Aspectos Epidemiológicos das Infecções Hospitalares no Centro de Terapia Intensiva de um Hospital Universitário. *Rev Enferm Cen O Min* 2011 Jun; 1(1): 9-16.
- [24] Oliveira AC, Christine TK, Silva RS. Infecção hospitalar em unidade de tratamento intensivo de um hospital universitário brasileiro. *Rev Latino-Am Enfermagem* 2010 Mar-Abr; 18(2): 233-39.
- [25] Lisboa T, Faria M, Hoher JÁ, Borges LAA, Gómez J, Schifelhain L, *et al.* Prevalência de infecção nosocomial em Unidades de Terapia Intensiva do Rio Grande do Sul. *Rev Bras Ter Intensiva* 2007 Out-Dez; 19(4): 414-20.
- [26] Torres A, Ferrer M, Badia JR. Treatment guidelines and outcomes of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 2010 Aug; 51(1): 48-53.
- [27] Nazareth R, Gonçalves-Pereira J, Tavares A, Miragaia M, De Lencastre H, Silvestre J, *et al.* Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in Portugal. *Rev Port Pneumol* 2012 Jan-Feb; 18(1): 34-38.
- [28] Menegotto FR, Picoli SU. *Staphylococcus aureus* oxacilina resistente (MRSA): incidência de cepas adquiridas na comunidade (CA-MRSA) e importância da pesquisa e descolonização em hospital. *Rev Bras Anal Clin* 2007 Abr-Jun; 39(2): 147-50.
- [29] Leite G B. Análise de portadores assintomáticos de *Staphylococcus aureus* no Hospital Universitário de Brasília. [Dissertação] Brasília: Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, Programa de Pós-Graduação em Patologia Molecular. Brasília; 2008.
- [30] Ferreira WA, Vasconcelos WS, Ferreira CM, Silva MFP, Gomes JS, Alecrim MGC. Prevalência de *Staphylococcus aureus* meticilina resistente (MRSA) em pacientes atendidos em ambulatório de dermatologia geral em Manaus-Amazonas. *Rev Patol Trop* 2009 Abr-Jun; 38(2): 83-92.
- [31] Pereira EPL, Cunha MLRSC. Avaliação da colonização nasal por *Staphylococcus* spp resistente à oxacilina em alunos de enfermagem. *J Bras Patol Med Lab* 2009 Out; 45(5): 361-69.
- [32] Campos GB, Souza SG, Lobão TN, Da Silva DCC, Sousa DS, Oliveira OS, *et al.* Isolation, molecular characteristics and disinfection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from ICU units in Brazil. *New Microbiol* 2012 Apr; 35(2): 183-90.
- [33] Chambers HF, Deleo FR. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nat Rev Microbiol* 2009 Set; 7(9): 629-41.
- [34] Tsering DC, Pal R, Kar S. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: prevalence and current susceptibility pattern in sikkim; *J Glob Infect Dis* 2011 Jan-Mar; 3(1): 9-13.
- [35] Cohen B, Hyman S, Rosenberg S, Larson E. Frequency of Patient Contact with Health Care Personnel and

- Visitors: Implications for Infection Prevention. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2012 Dec; 8 (12): 560–65.
- [36] Stone SP, Fuller C, Savage J, Cookson B, Hayward A, Cooper B, *et al.* Evaluation of the national Cleanyourhands campaign to reduce *Staphylococcus aureus* bacteremia and *Clostridium difficile* infection in hospitals in England and Wales by improved hand hygiene: four year, prospective, ecological, interrupted time series study. *Br Med J* 2012 May; 344: 1-11.
- [37] Tarpatizi A, Avlami A, Papaparakevas J, Daikos GL, Stefanou I, Katsandri A, *et al.* Incidence and risk factors for central vascular catheter-related blood stream infections in a tertiary care hospital. *New Microbiol* 2012 Oct; 35(4): 429-37.
- [38] Patti JM. Will we ever see the approval of a *Staphylococcus aureus* vaccine? *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011 Oct; 9 (10): 845-46.



CÉLULAS TRONCO E ODONTOLOGIA

STEM CELLS AND DENTISTRY

JOSIAS CÉSAR ALMEIDA JUNIOR¹, JOSÉ FELINTO BARBOSA²

1. Acadêmico do Curso de Odontologia da Faculdade Ingá; 2. Biólogo, Mestre pela Universidade Federal de Santa Catarina, Docente da Faculdade Ingá.

Rodovia PR317, Saída para Astorga, Maringá, Paraná, Brasil. CEP 87.035-510 j_felinto@yahoo.com.br

Recebido em 10/09/2014. Aceito para publicação em 17/10/2014

RESUMO

As células tronco são um grupo especial de células que possuem características específicas e aplicações na terapia regenerativa de tecidos. Para que seja possível a formação de um novo tecido precisamos das células tronco, um fator de crescimento para induzi-las, e uma matriz como estrutura de suporte. Podemos encontrar células tronco no periodonto e no tecido pulpar. As células dos tecidos bucais possuem a mesma capacidade de diferenciação que as células tronco maduras da medula, o que inclui a odontologia num cenário de avanços científicos. O objetivo desse trabalho é apresentar um resumo das propriedades das células tronco.

PALAVRAS-CHAVE: Matriz extracelular, bioengenharia, terapia regenerativa

ABSTRACT

Stem cells are a special group of cells that have specific characteristics and applications in regenerative tissue therapy. To make possible the formation of new tissue need of stem cells, a growth factor to induce them, and as a matrix support structure. We can find stem cells in the periodontal and the pulp tissue. The cells of the oral tissues have the same ability to differentiate the mature stem cells from marrow, which includes odontology in a scenario scientific advances. The aim of this paper is to present a summary of the properties of stem cells.

KEYWORDS: Extracellular matrix, bioengineering, regeneration therapy.

1. INTRODUÇÃO

As células tronco compreendem um grupo muito especial de células dentro do nosso organismo, e apresentam a capacidade de se diferenciar em células de qualquer tecido. São identificadas como células tronco embrionárias aquelas que são retiradas do embrião enquanto aquelas encontradas no organismo adulto são referidas como as células tronco maduras e podem ser encontradas em diferentes órgãos como medula óssea, cordão umbilical, figado, córnea e também no ligamento periodontal¹.

O uso dessas células tem sido para a regeneração de diferentes tecidos lesados ou injuriados. Essa regeneração é possibilitada pela bioengenharia que envolve a interação entre as células tronco, a matriz ou arcabouço extracelular e fatores de crescimento^{1,2,3,4}.

As células tronco podem ser encontradas na polpa de dentes decíduos, na região apical de dentes com a rizogênese incompleta e no ligamento periodontal⁵. A terapia com células tronco baseia-se em conceitos relativamente simples. A ideia é induzi-las a se transformar num determinado tipo de célula e estimular sua multiplicação, para depois substituir tecidos ou estruturas físicas lesionadas ou doentes^{1,3}. Visto que o uso de células-tronco pode ser promissor na cura de doenças crônicas e degenerativas, o objetivo desse trabalho é revisar o conhecimento publicado sobre as células tronco encontradas na cavidade bucal, apresentar as propriedades e funções das células tronco e a bioengenharia envolvida na reconstrução tecidual.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo se caracterizou por uma busca bibliográfica em base de dados eletrônicas, como o Google acadêmico, Scielo e Pubmed. As palavras chave utilizadas foram: células tronco e odontologia. Foram selecionados os artigos mais recentes e com abordagem mais aplicada no uso das células tronco encontradas na cavidade bucal.

3. DESENVOLVIMENTO

Células tronco

As células tronco são um grupo especial de células que possuem características específicas e são muito estudadas devido sua capacidade de regenerar tecidos. Essa característica só é possível graças a seu potencial de diferenciação celular (Figura 1). Elas podem ser: totipotentes, pluripotentes, multipotentes e unipotentes. As totipotentes são as mais especiais, pois sua multiplica-

ção e diferenciação pode originar um organismo completo. Já as pluripotentes não podem gerar outro organismo, mas podem dar origem a qualquer célula dos três folhetos embrionários: ectoderma, mesoderma e endoderma. As multipotentes dão origem a uma linhagem celular específica e as unipotentes geram um único tipo celular maduro⁶.

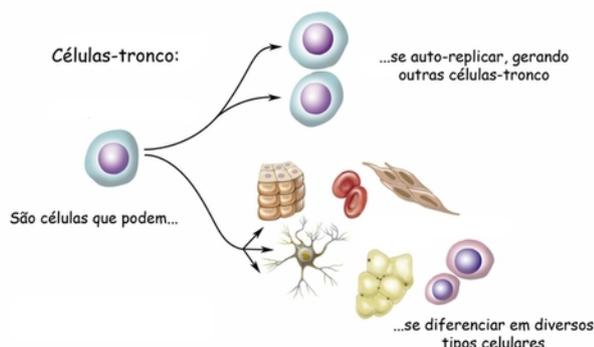


Figura 1. Esquema demonstrativo da função das células tronco. (Imagem disponível em: <http://www.mtc.org.br/ceacutelulas-tronco.html>)

Existem duas classes de células tronco, que são as embrionárias e as adultas, cada uma com suas particularidades^{7,8,9}. As células tronco embrionárias, que são encontradas no embrião, apresentam um grande empecilho que é a questão moral e ética¹⁰. Muitos países têm instituído leis que vão contra o estudo dessas células, e, considerando as diversas aplicações possíveis, nos deparamos com um quadro de entrave da evolução dos estudos. Por outro lado isso abriu a oportunidade de estudo para outros grupos de células tronco presentes no organismo adulto. Um exemplo é a medula óssea, que possui células tronco que além das células sanguíneas pode produzir células capazes de se diferenciarem em outros tecidos: como adiposo, muscular e nervoso⁷.

As células tronco adultas se encontram nos tecidos em um nível de proliferação mais baixo, mas sempre mantém suas características específicas de diferenciação. Em alguns tecidos é evidente a localização dessas células pela sua função e posição, no entanto, em outros tecidos sua localização ainda carece de marcações moleculares, pois são indistinguíveis ao nível da microscopia¹¹. Elas são encontradas na sua grande maioria na medula óssea, e podem ser divididas em: hematopoiéticas e as mesenquimais. Também podem ser encontradas no sangue periférico, no tecido adiposo, sangue de cordão umbilical e até mesmo outros órgãos como o fígado^{8,12}.

No estudo aplicado das células tronco é possível identificar as vantagens e desvantagens na utilização de qualquer uma dessas classes de células. As embrionárias são de longe as mais vantajosas, visto que o estímulo para sua diferenciação é menos específico que aquele requerido pelas células tronco adultas. Mas o acesso a células tronco embrionária é restrito, o que torna pouco

viável os estudos. Por outro lado as células tronco adultas não têm essa barreira, já que são células comuns no nosso organismo, podendo ser retiradas, cultivadas e implantadas quando necessário, no entanto, precisamos avançar na questão da importância da matriz extracelular^{8,13}.

Células tronco na cavidade bucal

Na cavidade bucal as células tronco podem ser encontradas em várias regiões que vão desde a polpa até o ligamento periodontal. O aperfeiçoamento das técnicas e a evolução dos meios de pesquisas tem auxiliado no avanço dos estudos para a odontologia. As perspectivas são ótimas e durante muito tempo um dos grandes empecilhos encontrados para esses estudos era identificar essas células tronco, no entanto, a marcação molecular tem oferecido grandes avanços e assim facilitam a extração e o cultivo dessas células¹⁴. Juntamente com isso o avanço nos estudos na área dos fatores de crescimento e a construção de polímeros biodegradáveis para servir de arcabouço otimizam os resultados para a terapia regenerativa periodontal¹⁵.

No ligamento periodontal existe uma população de células ectomesenquimais que são capazes de regenerarem células do tecido conjuntivo. Essa capacidade foi notada primeiramente por Melcher em 1976, e a partir dessa observação uma nova perspectiva de estudo foi proposta, tendo em vista a regeneração rotineira dos tecidos bucais^{5,16}. O ligamento periodontal possui características anatômicas bem precisas, ele é um tecido conjuntivo frouxo, mas apresenta grandes feixes de tecido conjuntivo denso, e também é ricamente vascularizado e celularizado, sua posição específica é entre o osso alveolar e o cimento¹⁴, região de grande impacto durante a mastigação, o que justifica a presença dessas células regeneradoras. Por fim encontramos outro elemento importante dentro do ligamento, as fibras de Sharpey que são a porção final das fibras do ligamento periodontal inseridas tanto no cimento como no osso alveolar.

As células tronco dos dentes decíduos possuem uma peculiaridade que também nos leva a crer que essa fonte ainda poderá render muito para o futuro da terapia regenerativa. Elas aparecem por volta da sexta semana do desenvolvimento do embrião, e se comportam de forma diferente das demais células adultas. Elas têm um processo de proliferação mais rápido que o normal, que lhe caracteriza como uma célula menos madura, ou seja, com um maior potencial de diferenciação que ainda carece de mais estudos^{14,17}. As células encontradas na região do ápice dentário durante a rizogênese também têm sido alvo de estudos que tentam descobrir qual o potencial de diferenciação que essas células possuem, pois quando a polpa de um dente com rizogênese incompleta é extirpada, existem casos em que a rizogênese ainda

consegue ser completada, devido a atividade dessas células¹⁸.

A polpa dentária apresenta funções importantes para a manutenção de um dente. Podemos encontrar diferentes tipos celulares na região da polpa, como os fibroblastos, leucócitos, células nervosas, além de células mesenquimais indiferenciadas. Algumas dessas células são capazes de se diferenciar e participam do processo de reparação das estruturas dentais^{19,20}. Estudos realizados com células da polpa dentária, concluíram que essas células, *in vitro*, tem a capacidade de formar o complexo dentino pulpar, composto por matriz mineralizada, e tecidos pulparez vascularizados²¹.

Bioengenharia

Para que seja possível a formação de um novo tecido precisamos primeiro de um arcabouço ou matriz para ter uma estrutura capaz de dar suporte e, futuramente, dar lugar a um novo tecido formado²². Quando sintética, ela também deve possuir biocompatibilidade e viabilizar o transporte de nutrientes, resíduos metabólicos e oxigênio. Existem diversos componentes na matriz, mas eles são variáveis de acordo com o tecido observado, pois a função da matriz é dar suporte para a morfogênese das células³, ou seja, matrizes diferentes podem levar a célula tronco a uma diferenciação também diferente. São necessários três componentes para que essa engenharia seja projetada: as células tronco, a matriz e os fatores de crescimento.² Quando esses três elementos são associados, iniciamos o processo de formação de um determinado tecido^{1,23}.

Os fatores de crescimento desempenham importante papel na definição da linhagem celular formada. Os fatores indutivos são proteínas secretadas extracelularmente que vão exercer sua função sobre as células que se encontram no tecido respectivo, existem cinco famílias proteicas: proteínas morfogenéticas ósseas (BMP); fatores de crescimento para fibroblastos (FGF); proteínas Hedgehog (Hhs), proteínas wntless e int-related (Wnts) e fator de necrose tumoral (TNF). Todas elas terão papéis indutores diferentes e levarão a diferenciação específica que o tecido em si necessita, e o controle de secreção desses fatores pode ser hormonal⁴.

Em um trabalho realizado com células-tronco retiradas da medula óssea de ratos, os autores objetivaram testar a relação célula tronco e matriz extracelular confeccionando uma estrutura no formato de um cõndilo ósseo no dorso de um rato imunossuprimido, ou seja, induziram a formação de osso e cartilagem. O indutor para diferenciação orientada dessas células tronco foi o fator de crescimento tumoral. Observou-se a formação da estrutura condilar após 8 semanas, mostrando que ao associar uma matriz que possua propriedades histológicas compatível, com o fator de crescimento correto, no

tempo específico, se obtém um tecido desejado²⁴.

4. CONCLUSÃO

A importância das células tronco é inegável na terapia de reconstrução tecidual. As várias fontes dessas células na cavidade bucal colocam a Odontologia em meio a um cenário de grandes avanços científicos, que se tornarão mais palpáveis com o aumento dos estudos na área de bioengenharia tecidual.

REFERÊNCIAS

- [01] Junqueira LC, Carneiro, J. Biologia celular e molecular 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2000; 227.
- [02] Bianco P, Robey PG. Stem cell in tissue engineering. Nature. 2001.
- [03] Duailibi MT, Duailibi, SE, Young CS, Bartlett JD, Vacanti JP, Yelick PC. Bioengineered teeth from cultured rat tooth bud cells. J Dent Res, Alexandria. 2004; 83(7):523-8.
- [04] Nakashima M, Akamine A. The application of tissue engineering to regeneration of pulp and dentin in Endodontics. J Endod, Baltimore. 2005; 31(10):711-8.
- [05] Chen SC, Marino V, Gronthos S, Bartold PM. Location of putative stem cells in human periodontal ligament. J Periodontol. 2006.
- [06] Prata KL. Efeito da quimioterapia em altas doses sobre as células tronco mesenquimais humanas. Tese (Mestrado em Medicina) Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP da Universidade de São Paulo, SP. 2006.
- [07] Junqueira LC, Carneiro J. Histologia Básica – 11 ed. – Rio de Janeiro: Guanabara Kogan. 2011; 238-243.
- [08] Minguell JJ, Conget P, Erices A. Biology and clinical utilization of mesenchymal progenitor cells. Braz J Med Biol Res. 2000; 33:881-7.
- [09] Dumm CG. Embriologia Humana. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2006.
- [10] Schwindt TT. Polêmica, ética e células-tronco. Saúde Paulista. 2005; 14:41.
- [11] Gritti A, Vescovi AL, Galli R. Adult neural stem cells plasticity and developmental potential. J Physiol, Paris. 2002; 96(1/2):81-89.
- [12] Schwartz RE, Reyes M, Koodie L, *et al.* Multipotent adult progenitor cells from bone marrow differentiate into functional hepatocyte-like cells. J Clin Invest. 2002; 109:1291-302.
- [13] Schwindt TT, Barnabé GF, Mello. Leam – Proliferar ou diferenciar? Perspectivas de destino das células-tronco J Bras Neurocirurg. 2005; 16(1):13-19.
- [14] Bartold PM, Marshall RI, Haynes DR. Periodontitis and rheumatoid arthritis: a review. J Periodontol. 76:2066–74.
- [15] Borges L, Alves J, Machado WAS. Perspectivas da Regeneração Periodontal com a Terapia de Célula Tronco. Braz J Periodontol. 2012; 22.
- [16] Hasegawa N, Hirachi A. Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells in Periodontal Defects. J. Periodontol. 2006; 77:1003-7.
- [17] Arora V, Arora, P. Munshi, A.K. Banking stem cells from

- human exfoliated deciduous teeth (SHED): saving for the future. *J Clin Pediatr Dent*. 2009; 33(4):285-90.
- [18] Sonoyama W, Liu Y, Yamaza T, Tuan RS, Wang S, Shi S, Huang GT. Characterization of the apical papilla and its residing stem cells from human immature permanent teeth: a pilot study. *J Endod*. 2008; 34(2):166-71.
- [19] Miura M, Gronthos S, Zhao M, Lu B, Robey PG *et al*. SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003.
- [20] Rodrigo GV, Marcelo GD, Barboza CAG, Fernanda G. Importância dos tecidos dentais e periodontais como fonte de célula tronco. *Revista Brasileira de Ciências da Saúde*. Páginas. 2011; 229-36.
- [21] Gronthos S, Brahim J, Li W, Fisher LW, Cherman N, Boyde A, Denbesten P, Robey PG, Shi S. Stem cells properties of human dental pulp stem cells. *J Dent Res*. 2002.
- [22] Nakashima M. Bone morphogenetic proteins in dentin regeneration for potential use in endodontic therapy. *Cytokine Growth Factor Rev, Oxford*. 2005; 16(3):369–76.
- [23] Soares AP, Knop LAH, Jesus AA, Araujo TM. Células-tronco em odontologia. *Rev Dental Press Ortod Ortop Facial*. 2007.
- [24] Alhadlaq A, Mao JJ. Tissue-engineered neogenesis of human-shaped mandibular condyle from rat mesenchymal stem cells. *J Dent Res, Alexandria*. 2003; 82(12):951-6.



O USO DA TERAPIA GÊNICA NO TRATAMENTO DE DOENÇAS

USE OF GENE THERAPY IN THE TREATMENT OF DISEASES

DÂNIA CAROLINE FÉCCHIO^{1*}, LUCIANA CONCI MACEDO², GLÉIA C. LAVERDE RICCI³

1. Acadêmica do Curso de Graduação em Biomedicina da Faculdade Ingá; 2. Doutoranda em Biociência e Fisiopatologia pela Universidade Estadual de Maringá (UEM). Docente da Faculdade Ingá (UNINGÁ); 3. Mestre em Genética em melhoramentos e doutora em Biologia Celular e Molecular ambos pela Universidade Estadual de Maringá (UEM). Docente da Faculdade Ingá (Uningá), Maringá-Pr.

*Av. Mario Caplier Urbinatti, 488, zona 7, Maringá, Paraná, Brasil. CEP 87020-2060. daniafecchio@hotmail.com

Recebido em 11/11/2014. Aceito para publicação em 27/11/2014

RESUMO

O presente estudo tem por objetivo destacar a importância do uso da terapia gênica no tratamento de doenças. Trata-se de uma revisão de literatura, onde foram utilizados artigos científicos, periódicos de revistas e livros. A Terapia Gênica é o procedimento destinado a introduzir em um organismo, com o uso de técnicas de DNA recombinante, genes selvagens para substituir genes mutados. Resumidamente, as etapas envolvidas em um experimento de terapia gênica são: o isolamento do gene de interesse, a construção de um vetor para transferência do gene para a célula-alvo, e as técnicas de transferência do gene. A utilização da terapia gênica como forma de tratamento está relatada nas doenças como Imunodeficiência Severa Combinada, câncer, doenças cardiovasculares, doença de Parkinson e cancro de mama. Novas pesquisas ainda são necessárias para aplicação dessa metodologia em doenças a fim de obter um tratamento de sucesso.

PALAVRAS-CHAVE: Terapia gênica, tratamento, doenças.

ABSTRACT

The present study aims to highlight the importance of the use of gene therapy to the treatment of diseases. It was based in literature review, scientific journals, periodicals and books. The gene therapy is the procedure to introduce an organism using recombinant DNA techniques, wild genes to replace mutated genes. Briefly, the steps involved in an experiment of gene therapy are: isolation of the interest gene, vector construction for gene transfer to the target cell, and the techniques of gene transfer. The use of gene therapy as a treatment is reported in Severe Combined Immunodeficiency diseases such as, cancer, cardiovascular disease, Parkinson's disease and breast cancer. Further research is still required for the application of this methodology in diseases in order to get a successful treatment.

KEYWORDS: Gene therapy, treatment, diseases.

1. INTRODUÇÃO

Desde sua criação, por Johann Gregor Mendel, em meados do século XIX, até os dias atuais, a genética evoluiu extraordinariamente, seus trabalhos realizados são hoje tão atuais como no momento de sua publicação, conquistando um lugar de destaque entre as ciências¹.

A genética é fundamental para as ciências básicas da educação médica pré-clínica, e tem importantes aplicações para medicina clínica, saúde pública e pesquisa médica. A genética atingiu um papel reconhecido como a especialidade que lida com o diagnóstico, o tratamento e o controle dos distúrbios hereditários².

Algumas pesquisas foram realizadas por médicos geneticistas, uma delas foi o Projeto Genoma Humano, que tem por objetivo identificar todos os genes responsáveis por nossas características normais e patológicas, visando revolucionar a medicina principalmente na prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças³.

Em parceria com outras disciplinas da biologia moderna e com o projeto genoma concluído, favoreceu-se a compreensão de muitas doenças, promovendo o desenvolvimento de meios melhores de diagnóstico, medidas preventivas e métodos terapêuticos, que contribui para a saúde e doença. Foi um feito grandioso que promete acelerar o progresso da biologia e da medicina do século XXI².

Foi a partir da década de 1940 que a genética tomou grande impulso, as descobertas sobre a natureza, a composição química e as propriedades do material genético, assim como as primeiras manipulações do DNA de bactérias, começaram a gerar grandes expectativas para avanços terapêuticos. Em meados da década de 1960, começou-se a especulação sobre a possibilidade de utilizar vírus para transferir genes a seres humanos doentes e curar doenças genéticas⁴.

Algumas descobertas foram importantes em áreas de

investigação destinadas ao desenvolvimento de novos tratamentos para doenças ainda incuráveis vem sendo estudadas, levando em consideração, que a expectativa de curar doenças genéticas repousa sobre a identificação de genes responsáveis por sua patogênese e sobre o avanço das tecnologias de DNA recombinante, ou “engenaria genética”, que permitem a manipulação do genoma de forma cada vez mais eficiente e segura⁵.

Em 1990, começava o surgimento da terapia gênica, ou seja, o procedimento destinado a introduzir em um organismo, com o uso de técnicas de DNA recombinante, genes selvagens para substituir, genes mutados⁶.

A terapia gênica é a esperança de tratamento para um grande número de doenças até hoje consideradas incuráveis por métodos convencionais, das hereditárias e degenerativas às diversas formas de câncer e doenças infecciosas. Este tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre a utilização da terapia gênica no tratamento de doenças.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo realizado com base em uma revisão de literatura, em que foram consultados em artigos disponíveis online nas bases Scientific Electronic Library Online (SciELO), National Library of Medicine (MEDLINE), utilizando-se as palavras-chave: terapia gênica, tratamento e doenças. Outras publicações direcionadas também foram utilizadas, como tese e livros.

3. DESENVOLVIMENTO

Terapia gênica

A Terapia Gênica ou geneterapia é o tratamento, ou a sua tentativa, de doenças genéticas, hereditárias e adquiridas por meio da introdução, em células específicas do paciente, de cópias de genes com objetivos terapêuticos. Assim, terapia gênica é o uso de genes ao invés de drogas para tratamento de doenças⁷.

As doenças genéticas são causadas por mutações nos genes, o gene é a unidade física e funcional fundamental da hereditariedade. Um gene é uma sequência ordenada de nucleotídeos localizada em uma posição particular em um cromossomo particular que codifica um produto funcional específico. Ou seja, o gene é um segmento de DNA que contém instruções capazes de codificar uma proteína⁸.

O conhecimento dos genes responsáveis por características normais ou patológicas permite a aplicação dos princípios da medicina genômica, que deverá modificar os procedimentos médicos no diagnóstico e tratamento de várias doenças e onde se inclui a terapia gênica. A introdução de um gene normal poderá reverter o quadro clínico, em vários outros tipos de doenças, as células geneticamente modificadas poderão ativar mecanismos

de defesa naturais do organismo como o sistema imune ou produzir moléculas de interesse terapêutico⁹.

Vetores e métodos de transferência de genes

A entrada de DNA puro através da membrana plasmática de células eucarióticas é extremamente rara. Essa dificuldade é, naturalmente, benéfica para o organismo, pois dificulta alterações espúrias do metabolismo celular e até mesmo transformações semelhantes às que se observam na evolução das espécies. Por conseguinte, de modo geral, há necessidade de um carreador que facilite a entrada do DNA nas células vivas. Esse veículo é denominado “vetor”¹⁰.

A palavra vetor, que deriva do latim vector (aquele que carrega, entrega) define o agente que constitui ou contém os genes a serem transferidos e expressos em uma célula receptora. Os diversos tipos de vetores são utilizados com o objetivo de levar o gene selvagem ao núcleo das células-alvo¹¹.

Antes de serem introduzidos no paciente, os vírus usados como vetores sofrem várias alterações genéticas, de modo que o gene terapêutico é inserido, enquanto diversos outros genes que lhe conferem virulência são retirados ou inativados. Assim, ao se ligar e invadir a célula-alvo, os vetores virais injetam seu material genético contendo o gene terapêutico no DNA do paciente, possibilitando a transcrição e tradução do gene para sua proteína funcional correspondente, ou então utilizam a maquinaria molecular da célula hospedeira para expressar seus genes¹².

O vetor ideal deve ser de fácil produção, não deve gerar resposta imunológica ao vírus ou ao transgene pelo paciente, deve promover a expressão do transgene de modo eficiente e por longo tempo, além de, se possível, ter especificidade na célula-alvo¹³.

O princípio da produção de vetores de origem viral para terapia gênica consiste em remover os genes envolvidos nos mecanismos patogênicos e de proliferação viral, mantendo apenas o necessário para invasão das células sem multiplicação, seguida da inserção de um gene terapêutico no que resta do DNA viral¹⁴.

Os vetores virais utilizados na terapia gênica são utilizados conforme a patologia do indivíduo, estes vetores são classificados como vetores adenovirais, retrovírus e adeno-associados. Os adenovírus são bastante utilizados principalmente devido à pouca patogenicidade e ao tropismo amplo por células humanas. No entanto, a grande imunogenicidade e a expressão gênica transiente relacionada a estes vetores limitam suas aplicações. Atualmente, os adenovírus têm uma aplicação importante na transferência de genes suícidas a tumores⁹.

Os vetores retrovirais permitem a integração do transgene no genoma da célula hospedeira, restaurando a deficiência celular de um modo que pode ser permanente. No entanto, a eficiência na produção de retrovírus re-

combinantes é baixa, o que limita a possibilidade de seu uso, e a inserção no genoma não impede o silenciamento posterior da expressão do transgene¹⁵.

Os vírus adeno-associados (família Parvoviridae) possuem algumas vantagens em relação aos demais sistemas virais, como integração sítio-específica, tropismo ampliado e ausência de patogenicidade. No entanto, a limitação do tamanho do transgene carreado, a necessidade de vírus auxiliares para a produção destes vetores e, em certos casos, a perda da capacidade de integração sítio-dirigida têm limitado a utilização destes vetores⁹.

A escolha da célula-alvo para introdução do gene é de grande importância, é preciso que a célula tenha uma meia-vida longa in vivo ou um potencial replicativo significativo, de modo que o efeito biológico da transferência possa ser de duração útil, como as células-tronco, a introdução dos genes nessas células pode resultar na expressão do gene transferido em uma grande população de células filhas².

A inserção do gene terapêutico pressupõe sua introdução por meio de vetores de transferência que sejam capazes de reconhecer as células-alvo. Os sistemas de inserção de material genético podem ser através das técnicas, *ex vivo* e *in vivo*¹⁶.

Na técnica *ex vivo*, retiram-se células do paciente, faz-se cultura das mesmas, usam-se vetores para nelas inserir o gene previamente isolado e engenheirado, e, por infusão, essas células tratadas são levadas de volta ao paciente. As células da medula são as mais usadas em terapia *ex vivo*, embora existam testes em outros tipos de células. Na técnica *in vivo*, o gene engenheirado é levado diretamente ao organismo do paciente, também usando vetores, porém dispensando a retirada de células e sua subsequente reintrodução no paciente⁷.

Os métodos de transferência gênica são geralmente divididos em três categorias: métodos físicos (o transgene é introduzido de maneira mecânica nas células), métodos químicos (o vetor é alguma substância de origem química) e métodos biológicos (emprego de organismos que naturalmente possuem a capacidade de transferir material genético, como os vírus ou algumas bactérias). A escolha do método a ser empregado é feita de acordo com a patologia, a célula ou tecido-alvo, o tamanho e tipo de transgene a ser expresso e o tempo e quantidade de expressão que se deseja obter, entre outros fatores⁹.

Os métodos físicos são utilizados para introdução principalmente de plasmídeos em células, já que o DNA transferido por esses métodos encontra-se preferencialmente nesta forma¹¹.

Os métodos químicos utilizam características do DNA e das membranas celulares para, utilizando compostos químicos, garantir a entrada de material genético nas células⁹.

De todos os sistemas de transferência gênica, os virais são os atualmente mais utilizados nos estudos para

desenvolvimento de protocolos de terapia gênica, devido principalmente à alta eficiência de transdução obtida com estes vetores. Todos os sistemas virais utilizados trabalham com vírus deficientes em replicação, que são capazes de transferir seu material genético para células-alvo, mas não conseguem replicar-se e continuar seu ciclo infeccioso¹⁷.

Em contraposição à resistência da membrana celular à entrada espontânea de DNA em uma célula, os vírus são micro-organismos especializados exatamente em invadir células e nelas introduzir material genético. Contêm ácido nucleico (DNA ou RNA) cercado por uma capa de proteína e, em alguns casos, de um envelope adicional de proteína e lipídeos e seu ciclo de vida implica liberação do ácido nucleico viral na célula hospedeira. Essa propriedade é explorada para introduzir genes terapêuticos nas células, por meio de tecnologias de DNA recombinante¹⁸.

4. DISCUSSÃO

A terapia gênica pode ser classificada em duas categorias: terapia gênica somática e terapia gênica germinal. Na terapia gênica somática o material genético é inserido em células-alvo selecionadas, mas a informação genética não é passada para a próxima geração, ao contrário do que acontece na terapia gênica germinal. Esta classificação é de extrema importância uma vez que, até aos dias de hoje, a lei N.º 12/2005 de 26 de janeiro (artigo n.º 8), apenas permite terapia gênica em células somáticas¹⁹.

O primeiro protocolo de terapia gênica em humanos foi realizado em 1990 nos Estados Unidos, em duas crianças portadoras da imunodeficiência combinada severa. A doença está relacionada com o defeito no gene ADA que codifica a enzima adenosina desaminase, onde sua função é catabolizar a adenosina em inosina. A mutação do gene ADA leva a deficiência da enzima ADA e acúmulo de dATP que por sua vez, inibe a atividade da ribonucleotídeo difosfato redutase, uma enzima importante para a síntese de DNA e RNA. Os linfócitos, como todas as células, requerem uma grande quantidade de DNA e RNA durante a proliferação. O acúmulo de dATP nessas células leva a morte precoce dos linfócitos e consequentemente a Imunodeficiência Severa Combinada. O tratamento para essa doença é realizado através de injeções semanais de reposição da enzima ADA, até ser realizada a terapia gênica²⁰.

A cada um ou dois meses, os pesquisadores retiravam células T do sangue da criança e inseriam o gene da ADA, induziam a proliferação dessas células no laboratório e, então, devolviam as células tratadas para o sangue da paciente, depois de sete infusões, houve uma pausa de seis meses, e, a partir daí, as infusões recomeçaram até o tratamento completar dois anos. Por segurança, a menina continuou a receber as injeções sema-

nais da enzima. A terapia gênica dessa paciente, bem como a realizada a partir de 1991 em uma segunda paciente de nove anos de idade, teve resultados positivos. Houve melhora clínica com uma redução da quantidade de enzima que era necessário repor. Observou-se que os níveis da enzima no sangue das pacientes aumentaram progressivamente com a terapia gênica e se mantiveram estáveis no intervalo de descanso de seis meses e finalmente, doze anos após terminarem as infusões, época em que foi feita uma reavaliação dos dois casos, grandes números de células T continuaram expressando o gene terapêutico no sangue da primeira paciente, cujo tratamento foi mais bem-sucedido do que o da segunda²¹.

A terapia gênica com o VEGF (*vascular endothelial growth factor*) representa um potencial alternativo de tratamento para angina refratária, pela possibilidade do desenvolvimento de circulação colateral e melhora da perfusão miocárdica. O VEGF funciona tanto como um importante marcador de dano endotelial quanto como mediador de reparo. Em casos de injúria como isquemia, inflamação e infarto tem sua expressão aumentada e estimula a manutenção, mobilização e recrutamento das células progenitoras endoteliais da medula óssea²².

Com intuito de induzir a angiogênese miocárdica, a terapia gênica utilizando o VEGF poderia representar uma nova modalidade de tratamento para a DAC (doença arterial coronariana). Isso se deve à possibilidade de desenvolver novos vasos arteriais ou promover a reformação dos vasos existentes²³.

A terapia gênica em doenças cardiovasculares não visa a substituir um gene anormal, mas supra-regular a expressão de uma proteína útil aumentando o conteúdo de DNA. Sua efetividade depende do gene, do vetor e da forma de administração utilizados²⁴.

A terapia gênica, visando à proteção miocárdica, também pode ser útil na prevenção da rejeição de órgãos transplantados. Em estudos a administração do gene da heme-oxigenase com adenovírus ao coração de ratos antes do transplante levou ao aumento da sobrevivência do enxerto, prevenindo aterosclerose, inflamação e fibrose intersticial²⁵.

Para a terapia gênica em degenerações retinianas é desejável que o gene inserido se expresse por um longo tempo e tenha regulações apropriadas. Existem muitas degenerações retinianas monogênicas e algumas dessas doenças são candidatas à terapia gênica, pois, até o momento, ainda não há outro tratamento. O olho é um órgão peculiar para a terapia gênica, pois é anatomicamente dividido em compartimentos (situação ideal para inserção precisa do vetor no tecido de interesse), imunologicamente privilegiado e com meios transparentes. A maioria das doenças oculares tem defeitos em genes conhecidos e tem progressão lenta permitindo maior tempo para tratamento²⁶.

Para terapia gênica no tratamento do câncer o efeito

desejável é o de provocar a morte seletiva das células tumorais, as células cancerosas geralmente multiplicam-se com rapidez, o que explica o crescimento dos tumores²⁷.

O tratamento funciona da seguinte forma, o neurocirurgião remove o máximo possível do tumor, restando células tumorais dispersas entre os neurônios normais do cérebro. O gene terapêutico (HSV-TK ou timidina cinase) é injetado na região operada, penetrando nas células nas células e comandando a produção da enzima. Essa enzima fosforila o ganciclovir injetado, transformando-o em uma toxina poderosa que se incorpora ao DNA das células-alvo, bloqueando a replicação do DNA e levando, eventualmente, à morte da célula proliferante⁶.

A Doença de Parkinson é caracterizada por perda progressiva de neurônios na parte compacta da substância negra do mesencéfalo e alterações funcionais em outros núcleos do tronco cerebral, acompanhada da formação de inclusões intracelulares denominadas corpos de Lewy. Isso resulta em depleção de dopamina, o neurotransmissor utilizado pelos neurônios que degeneram no alvo dos prolongamentos dos neurônios da substância negra, que se chama corpo estriado. Com a evolução da doença, encontra-se adicionalmente o envolvimento de outros sistemas de neurotransmissores. Os distúrbios motores típicos da doença, como tremor de repouso, lentidão dos movimentos e rigidez muscular, são frequentemente acompanhados por instabilidade postural, disfunção visceral e distúrbios cognitivos²⁸.

As estratégias de terapia gênica para tratamento da doença de Parkinson incluem a indução da produção local de dopamina no estriado, a oferta de fatores neurotróficos para reduzir a perda progressiva de neurônios dopaminérgicos ou, ainda, a compensação do desequilíbrio funcional na rede de comunicação celular dos núcleos da base²⁹.

A terapia gênica no cancro de mama tem como objetivo abranger a indução de alterações no crescimento e comportamento celular, tal como a inibição da proliferação e da invasão ou capacidade metastática das células cancerígenas³⁰.

Uma das estratégias para a transferência de genes no cancro de mama envolve a reposição do gene supressor de tumor mais comumente alterado nesse caso como o p53³¹.

A transferência do p53 foi testada utilizando vetor adenoviral e revelou ser capaz de reverter a resistência de células MCF-7 multi resistente a drogas, à adriamicina, provavelmente por um processo associado a inibição de glicoproteínas de permeabilidade e indução à apoptose³².

A transferência do gene p53 também foi realizada utilizando vetores retrovirais e lipossomas em células com cancro de mama humano também se tem revelado o suficiente para reduzir o tumor³³.

A terapia gênica consiste de várias abordagens para o tratamento de doenças humanas ou na correção de qualquer disfunção no organismo, que dependem da transferência do material genético exógeno para as células de um indivíduo com o objetivo de corrigir ou eliminar as causas de patologia que envolva fatores genéticos como doenças neoplásicas, hereditárias, degenerativas e infecciosas³⁴.

5. CONCLUSÃO

Através do estudo realizado podemos compreender que a terapia gênica tem como finalidade a correção de um defeito no gene que causa doenças e tem se mostrado eficaz no tratamento de alterações gênicas em modelos animais, mas muitas barreiras ainda necessitam ser transpostas para que sejam alcançados resultados satisfatórios. Os métodos de transferência gênica disponíveis, ainda que variados, são pouco eficientes e apresentam sérias limitações quanto ao direcionamento celular, podendo ter efeitos adversos nos portadores de doenças. Ainda com obstáculos impostos o que se espera é ultrapassar esses limites e obter o tratamento de doenças através da terapia gênica. Assim, novas pesquisas estão sendo desenvolvidas a fim de aplicar essa metodologia no tratamento de diversas doenças, para obter um tratamento de sucesso.

REFERÊNCIAS

- [1] Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* [Internet]. Macmillian Magazines Ltd.; 2001 Feb 15 [cited 2014 Jul 10];409(6822):860–921. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/35057062>
- [2] Thompson. *Genética Médica*. Genética Médica. 2002. p. 237–8.
- [3] Zatz M. Projeto genoma humano e ética. São Paulo em Perspectiva. 2000;47–52.
- [4] Friedmann T. The road toward human gene therapy--a 25-year perspective. *Ann Med* [Internet]. 1997 Dec [cited 2014 Oct 29];29(6):575–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9562527>
- [5] Watson JD, Caudy AA, Myers RM, Witkowski JA, Freeman WH. Recombinant DNA: genes and genomics: a short course. 2007.
- [6] Linden R. Genes contra doenças. *Terapia gênica: Uma nova era na genética*. 2008.
- [7] Azevêdo ES. *Terapia Gênica*. *Rev Bioética*. 2009;5(2):5.
- [8] Joaquim LM, El-Hani CN. A genética em transformação: crise e revisão do conceito de gene. *Sci Stud*. 2010;8(1):93–128.
- [9] Nardi NB, Teixeira LAK, Silva EFA. *Terapia gênica*. *Ciência e Saúde Coletiva*. 2002;1(7):109–16.
- [10] Vellai T, Vida G. The origin of eukaryotes: the difference between prokaryotic and eukaryotic cells. *Proc Biol Sci* [Internet]. 1999 Aug 7 [cited 2014 Oct 29];266(1428):1571–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1690172&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- [11] Dani SU. The challenge of vector development in gene therapy. *Brazilian J Med Biol Res* [Internet]. Brazilian Journal of Medical and Biological Research; 1999 Feb [cited 2014 Oct 29];32(2). Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X1999000200001&lng=en&nrm=iso&tlng=en
- [12] Artioli G, Hirata R, Junior A. *Terapia gênica, doping genético e esporte: fundamentação e implicações para o futuro*. *Rev Bras Med do ...* [Internet]. 2007 [cited 2014 Oct 29];13(5):349–54. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rbme/v13n5/13.pdf>
- [13] Menck CFM, A M Ventura. Manipulando genes em busca de cura: o futuro da terapia gênica. *Rev USP*. 2007;(75):51–61.
- [14] Merten, Otto-Wilhelm, Al-Rubeai M. *Viral Vectors for Gene Therapy - Methods and Protocols* [Internet]. 2011 [cited 2014 Oct 29]. Available from: <http://www.springer.com/biomed/human+genetics/book/978-1-61779-094-2>
- [15] Frederico C, Menck M. Manipulando genes em busca de cura : o futuro da terapia gênica.
- [16] Karthikeyan B V, Pradeep AR. Gene therapy in periodontics: a review and future implications. *J Contemp Dent Pract* [Internet]. 2006 Jul 1 [cited 2014 Oct 29];7(3):83–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16820811>
- [17] Romano G, Michell P, Pacilio C, Giordano A. Latest developments in gene transfer technology: achievements, perspectives, and controversies over therapeutic applications. *Stem Cells* [Internet]. 2000 Jan [cited 2014 Oct 29];18(1):19–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10661569>
- [18] Linden R. *Terapia gênica: o que é, o que não é e o que será*. *Estud Avançados*. 2010;24(70):31–69.
- [19] BRASIL. Lei N.º 12/2005 26 de Janeiro. *Informação genética pessoal e informação de saúde*. Brasil: Assembléia da República; 2005.
- [20] Lopes AC. *Diagnóstico e Tratamento*. 3rd ed. Manole; 2007.
- [21] Muul LM, Tuschong LM, Soenen SL, Jagadeesh GJ, Ramsey WJ, Long Z, et al. Persistence and expression of the adenosine deaminase gene for 12 years and immune reaction to gene transfer components: long-term results of the first clinical gene therapy trial. *Blood* [Internet]. 2003 Apr 1 [cited 2014 Oct 29];101(7):2563–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12456496>
- [22] Heiss C, Amabile N, Lee AC, Real WM, Schick SF, Lao D, et al. Brief secondhand smoke exposure depresses endothelial progenitor cells activity and endothelial function: sustained vascular injury and blunted nitric oxide production. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2008 May 6 [cited 2014 Oct 29];51(18):1760–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18452782>
- [23] Giusti II. *TERAPIA GÊNICA PARA ANGIOGÊNESE NA ANGINA REFRACTÁRIA: ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO FASE I / II*. 2011. p. 84.
- [24] Kalil RAK, Tofani R, Anna S, Cardiologia FUDE, Isabel AP, Porto S, et al. *SOCIEDADE de CARDIOLOGIA do RIO GRANDE DO SUL*. 2004;1–7.

- [25]Tsui T-Y, Wu X, Lau C-K, Ho DWY, Xu T, Siu Y-T, et al. Prevention of chronic deterioration of heart allograft by recombinant adeno-associated virus-mediated heme oxygenase-1 gene transfer. *Circulation* [Internet]. 2003 May 27 [cited 2014 Oct 29];107(20):2623–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12732603>
- [26]Côco M, Han SW, Sallum JMF. Terapia gênica em distrofias hereditárias de retina. *Arq Bras Oftalmol*. 2009;72(4):560–6.
- [27]Green DR, Evan GI. A matter of life and death. *Cancer Cell* [Internet]. Elsevier; 2002 Feb 2 [cited 2014 Oct 29];1(1):19–30. Available from: <http://www.cell.com/article/S1535610802000247/fulltext>
- [28]Guttman M, Kish SJ, Furukawa Y. Current concepts in the diagnosis and management of Parkinson's disease. *CMAJ* [Internet]. 2003 Mar 4 [cited 2014 Oct 29];168(3):293–301. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=140472&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- [29]Chen Q, He Y, Yang K. Gene therapy for Parkinson's disease: progress and challenges. *Curr Gene Ther* [Internet]. 2005 Mar [cited 2014 Oct 29];5(1):71–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15638712>
- [30]Coimbra UDE. Desenvolvimento de uma nova estratégia terapêutica para cancro da mama , envolvendo a acção combinada de terapia génica e. 2013;
- [31]Stoff-Khalili MA, Dall P, Curiel DT. Gene therapy for carcinoma of the breast. *Cancer Gene Ther* [Internet]. 2006 Jul [cited 2014 Oct 29];13(7):633–47. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1781527&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- [32]Qi X, Chang Z, Song J, Gao G, Shen Z. Adenovirus-mediated p53 gene therapy reverses resistance of breast cancer cells to adriamycin. *Anticancer Drugs* [Internet]. 2011 Jul [cited 2014 Oct 29];22(6):556–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21637162>
- [33]Nielsen LL, Dell J, Maxwell E, Armstrong L, Maneval D, Catino JJ. Efficacy of p53 adenovirus-mediated gene therapy against human breast cancer xenografts. *Cancer Gene Ther* [Internet]. [cited 2014 Oct 29];4(2):129–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9080122>
- [34]Edelstein ML, Abedi MR, Wixon J. Gene therapy clinical trials worldwide to 2007--an update. *J Gene Med* [Internet]. 2007 Oct [cited 2014 Oct 29];9(10):833–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17721874>



IMPACTO DA DEFICIÊNCIA NUTRICIONAL NA SAÚDE DE IDOSOS

IMPACT OF NUTRITIONAL DEFICIENCY ON THE HEALTH OF THE ELDERLY

TALITA FUKUZAKI DOS **SANTOS**¹, TIELES CARINA DE OLIVEIRA **DELANI**^{2*}

1. Discente do curso de Farmácia da Faculdade Ingá – Uningá; 2. Docente na Faculdade Ingá – Uningá, Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual de Maringá (UEM).

* Rodovia PR 317, 6114, Departamento de Farmácia, Maringá-Paraná, Brasil. CEP 87035-510. tiefar@yahoo.com.br

Recebido em 20/08/2014. Aceito para publicação em 19/09/2014

RESUMO

A população idosa do Brasil está crescendo consideravelmente, decorrente do aumento da expectativa de vida. Com o avanço da idade o idoso possui maior probabilidade em apresentar problemas nutricionais. O envelhecimento diminui a capacidade de ingerir, digerir, absorver, e metabolizar os nutrientes do alimento. Alguns desses condicionantes devem-se às alterações fisiológicas próprias do envelhecimento, enquanto que outros são influenciados pelas enfermidades presentes e por fatores relacionados com a situação socioeconômica e familiar. Assim, essa revisão relata alguns dos impactos que o envelhecimento trás consigo, sejam eles psicológicos ou fisiológicos, abordando as principais carências de vitaminas e minerais no organismo do idoso.

PALAVRAS-CHAVE: Envelhecimento, nutrição, metabolismo.

ABSTRACT

This The elderly population of Brazil is growing considerably, due to increased life expectancy. With advancing age the elderly has a higher probability to present nutritional problems. The aging process decreases the ability to ingest, digest, absorb and metabolize nutrients from food. Some of these conditions are due to physiologic changes of aging, while others are affected by present disease and by factors related to socioeconomic and family situation. Thus, this review describes some of the impacts that aging brings with it, be it psychological and physiological, containing the main deficiencies of vitamins and minerals in the bodies of the elderly.

KEYWORDS: Aging, nutrition, metabolism.

1. INTRODUÇÃO

Segundo o Estatuto do Idoso no Brasil, os indivíduos com faixa etária igual ou superior a 60 anos, de ambos os sexos, sem distinção de cor, raça e ideologia são considerados idosos¹.

A população idosa brasileira tem aumentado consideravelmente e representa atualmente cerca de 10% da população total – em 1980 essa proporção era de 6%. O processo de envelhecimento no Brasil tem sido mais

acelerado do que em outros países, resultado da rápida mudança tanto da taxa de fecundidade quanto da expectativa de vida. De fato, enquanto a população a partir dos 60 anos aumenta 87,4% entre 2010 e 2030 e 198,2% entre 2010 e 2050, a proporção da população de até 14 anos diminui 33,4% de 2010 a 2030 e 48,6% de 2010 a 2050. A população em idade ativa (de 15 a 59 anos) também decresce nas projeções realizadas, 0,2% de 2010 a 2030 e 11,4% de 2010 a 2050².

O envelhecer é um processo gradual que ocorre ao longo de muitas décadas. A maioria das teorias de envelhecimento relaciona-se com a replicação prejudicada do DNA e a perda da viabilidade da célula e, portanto, dos órgãos do corpo. As teorias mais comuns relacionam-se com um ou mais dos seguintes aspectos: deteriorização imunológica, proliferação celular, taxa metabólica basal, taxa de reparação do DNA, dano por radicais livres e/ou taxa de síntese e catabolismo de proteína³.

O envelhecimento das populações se apresenta atualmente como um fenômeno mundial. O Brasil, assim como os demais países latino-americanos, está passando por um rápido e intenso processo de crescimento da população de idosos decorrente do aumento da expectativa de vida, que está diretamente ligado à melhoria nos parâmetros de saúde, melhores condições sanitárias e maior acesso aos serviços de saúde. A nutrição, a saúde e o envelhecimento estão relacionados entre si, logo, a manutenção de um estado nutricional adequado e a alimentação equilibrada, estão associados a um envelhecimento saudável⁴.

Os idosos são uma população mais diversificada do que qualquer outro grupo etário e tendem mais que os adultos mais jovens a estar em saúde nutricional marginal. Problemas físicos, sociais e emocionais nos idosos podem interferir no seu apetite ou afetar a sua capacidade de comprar, preparar e consumir uma dieta adequada³.

Uma forma de se avaliar o estado nutricional do idoso é através de medidas antropométricas. A partir das

medidas de peso e estatura, é calculado o Índice de Massa Corporal (IMC), obtido a partir da relação o peso/altura². Para o diagnóstico do estado nutricional, podem ser adotados os parâmetros de baixo peso, eutrofia e sobrepeso os valores de IMC menores que 22 kg/m², entre 22 kg/m² e 27 kg/m², e acima de 27 kg/m², respectivamente⁵.

Segundo Roach, com o avanço da idade e da fragilidade, o idoso possui maior risco de apresentar problemas nutricionais, pois o envelhecimento diminui a capacidade de ingerir, digerir, absorver, e metabolizar os nutrientes do alimento. Os nutrientes são considerados substâncias químicas encontradas em alimentos necessários para a manutenção da saúde do corpo⁶.

Entre esses nutrientes estão as vitaminas e os minerais, classificados como macro e micronutrientes que possuem um papel vital na saúde dos idosos⁷.

Este trabalho teve por objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura sobre o impacto da desnutrição em idosos, e das alterações fisiológicas, psíquicas e sociais que corroboram para a falta de vitaminas e minerais neste grupo etário, além de abordar, como a suplementação alimentar pode prevenir o desenvolvimento de doenças e melhorar as condições de vida na terceira idade.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados SciELO, LILACS, PUBMED e MEDLINE, com as seguintes palavras-chave: idosos, nutrição e metabolismo. A partir desta metodologia, foi possível analisar uma população de 52 artigos sendo que 31 foram selecionados para o estudo e constituíram a amostra utilizada nesta revisão. Os critérios de inclusão deste estudo foram publicações do tipo artigos científicos, dissertações, teses disponíveis na íntegra e com acesso eletrônico livre, com a abordagem da desnutrição nos idosos e os fatores que contribuem para este quadro, no qual foi delimitado um recorte no tempo de 2000 a 2014 e somente estudos em português.

3. DESENVOLVIMENTO

Aumento da população idosa e consequências socioeconômicas da carência nutricional

O envelhecimento populacional levanta uma série de questões com respeito à composição dos gastos sociais, entre as quais a preocupação com o aumento dos gastos da saúde. Nos países desenvolvidos os efeitos desse processo são amplamente discutidos, pois a transição demográfica já se encontra em estágios mais adiantados. Na medida em que essa geração envelhece, surgem questões relacionadas às suas aposentadorias e no perfil de demanda por serviços de saúde. Além disso, existe associado uma transição epidemiológica que se caracte-

riza pela alteração do perfil de morbimortalidade antes marcado pela alta prevalência de doenças transmissíveis, para o predomínio das doenças crônico-degenerativas. A predominância de doenças crônicas e suas complicações resultam em décadas de utilização dos serviços de saúde como medicamentos, consultas médicas e internações hospitalares de longa duração, resultando, consequentemente, em maiores gastos⁸.

Na Europa, todos os anos são gastos milhões de euros nas necessidades de saúde e assistência social, sendo a desnutrição um fator de grande impacto nesta sociedade. Boa parte desses gastos é direcionada para o tratamento de doentes desnutridos nos hospitais, casas de repouso, entre outros. Só Brasil houve um aumento de 60,5% nos custos de internações com desnutridos hospitalizados. Na Inglaterra, os custos com os mesmos doentes são superiores a 7.3 milhões de libras por ano. Desde 2006, os custos com doenças relacionadas com a desnutrição na Alemanha, Reino Unido e Irlanda, estão aumentando continuamente, sendo que na Holanda os doentes desnutridos permanecem internados 30% a mais que os doentes bem nutridos⁹.

Entretanto, investimentos públicos precários não são suficientes para o atendimento das necessidades específicas dos idosos. No Brasil, o Ministério da saúde inclui como prioridade a saúde do idoso, porém o efeito na prática não foi observado. Os idosos apresentam vários problemas de saúde com mais frequência, precisam de inúmeros especialistas, o que sobrecarrega o sistema de saúde. Aumentam o custo da assistência e nem sempre representam intervenção custo-efetiva¹⁰.

A desnutrição como causa de mortes em idosos começou a ser considerada recentemente, além disso, foi demonstrado que a sazonalidade também aumenta a concentração de óbitos. Nos meses de junho e julho, aumenta o número de mortes decorrentes do clima frio, resultado que se explica por idosos que apresentam estado nutricional comprometido e terem dificuldades em manter a temperatura corporal normal, apresentando um estresse e sobrecarregando um organismo sem reservas. Por outro lado, no verão, é necessária uma quantidade maior de água no corpo para evitar a desidratação, que pode ocorrer principalmente com pessoas desnutridas¹¹.

Sousa, 2012 demonstrou em seu trabalho ser rentável uma investigação nutricional do paciente no momento do internamento, relacionando-a com menor custo de saúde. Análises realizadas demonstram que no momento do internamento, os doentes significativamente com risco de desnutrição ou desnutridos apresentaram maior custo de saúde⁹.

De acordo com estudos, 80% dos casos de doenças coronarianas, 90% dos casos de diabetes melito tipo 2 e 30% dos casos de câncer poderiam ser evitados com reeducação alimentar, prática diária de exercícios físicos e redução no consumo de tabaco. A diminuição do con-

sumo energético, que provém de gorduras totais, o aumento no consumo de vegetais, frutas, grãos integrais e castanhas, o limite na ingestão de açúcar livre e sódio de todas as fontes, são medidas preventivas que diminuem o risco de doenças crônicas, garantem um peso saudável e melhoram o aporte de vitaminas e minerais. O diagnóstico precoce juntamente com o tratamento adequado dos distúrbios nutricionais tem demonstrado efeitos positivos na depressão, nos exames clínicos, no tempo de internamento em hospitais e nas taxas de mortalidade. A população idosa precisa ter consciência dos cuidados com a sua saúde e tomar decisões em prol de seus benefícios para diminuir a incidência da carência nutricional¹².

A desnutrição é a sexta causa mais frequente de internação hospitalar, entre os homens idosos com 80 anos ou mais, por isso é fundamental a avaliação precoce do estado nutricional para a reversão mais facilitada da mesma¹³.

Deficiências nutricionais no idoso

O envelhecimento, traz consigo uma somatória de alterações pelo corpo, sendo elas, psicológicas e fisiológicas, diferenciando ou agravando de acordo com o estilo de vida de cada idoso. Com o passar dos anos a estatura do idoso diminui de 1 a 3 centímetros por década devido a uma alteração anatômica na coluna vertebral. A partir dos 50 anos de idade, o idoso começa a ter atrofia óssea, uma perda de massa que pode levar ao surgimento de fraturas. A massa muscular também é substituída gradativamente por colágeno e gordura. Além disso, a atividade celular da medula óssea se modifica, alterando o reabastecimento celular⁷.

Rossi & Sader (2002) dizem que as alterações na musculatura do idoso são originadas por perdas de fibras esqueléticas, representando neste grupo uma diminuição de 20%. Para Matsudo, Matsudo & Barros (2000), também ocorre diminuição de 10 a 16% da massa magra, entre 25 e 65 anos, decorrentes da redução da água corporal, e pelo envelhecimento do músculo esquelético e da massa óssea. Segundo Reeves et al. (2003) o enrijecimento e a perda da elasticidade dos tendões e ligamentos explica a força muscular comprometida dos idosos, o que acarreta em torções e luxações. Gallahue & Ozmun (2005) relatam que a falta de atividade física também é um fator importante que contribui para a atrofia muscular¹⁴.

Os idosos apresentam características específicas que se ajustam ao seu estado nutricional, como por exemplo, as enfermidades presentes, a situação socioeconômica e familiar.

Em questões financeiras, os idosos que se sustentam com apenas aposentadorias ou pensões, consomem alimentos de menor custo, além disso, no Brasil, os idosos foram excluídos do mercado de trabalho, o que agrava

ainda mais a situação, resultando no consumo de alimentos mais baratos e viáveis¹⁵.

O ser humano apresenta várias mudanças psicológicas com o passar dos anos, dificultando adaptações a novos papéis sociais, a baixa autoestima, desmotivações, depressão¹⁴.

Isolamento social e solidão fragilizam e afetam o idoso, não se preocupando consigo, o que acarreta no declínio da qualidade e da quantidade do seu alimento, não apresenta estímulo algum em comprar e preparar alimentos nutritivos. Os produtos industrializados ou de fácil preparo são utilizados com frequência afetando a ingestão adequada de nutrientes¹⁶.

Os atributos sensoriais dos alimentos também são responsáveis por despertar interesse em ingeri-los, porém em idosos acima de 70 anos essas alterações sensoriais estão gravemente afetadas, a sensibilidade por gostos primários (doce, amargo, salgado, ácido), eventual perda da acuidade visual, audição e olfato são um dos fatores mais relevantes na diminuição do consumo alimentar³.

A saúde bucal e a nutrição estão diretamente relacionadas. Com a idade avançada, por falta de cuidados na adolescência, os dentes ficam com qualidade prejudicada, a falta de dentes leva a um declínio nutricional acarretando a problemas bucais e a perda de mais dentes, formando um ciclo vicioso. Os idosos totalmente ou parcialmente edêntulos procuram alimentos que não exijam muito esforço para mastigar. Entretanto a mastigação é importante para preparação do bolo alimentar na boca, pois, com a idade, ocorre a diminuição da formação das secreções dos sucos gástricos. Legumes, frutas e verduras são sugeridas principalmente na dieta dos idosos para manter os níveis das vitaminas no organismo. Entretanto, estes alimentos exigem maior força mastigatória do idoso, portanto acabam sendo evitados¹⁷.

A função oral dos idosos é prejudicada não apenas pelo número e distribuição de dentes, mas também pela quantidade e qualidade da saliva. O fluxo salivar pode ser relacionado a doenças sistêmicas e ao uso de medicamentos. A xerostomia, também conhecida como boca seca causa problemas com o gosto, a fala, tolerância ao uso de próteses, susceptibilidade à cárie, doença periodontal e bucais¹⁸.

Devido ao aumento de doenças crônicas nos idosos, este grupo da sociedade são os que mais utilizam medicamentos, a maioria deles consome cinco ou mais conjuntamente. O uso de tantos medicamentos tem como consequência o comprometimento no estado nutricional, pois influenciam na absorção, na digestão e na utilização de muitos nutrientes. Por, serem administrados via oral, existem muitas interações com alimentos. Os fármacos também podem ter seus efeitos modificados e apresentarem danos terapêuticos por terem intervenção nos processos farmacocinéticos, como distribuição, biotrans-

formação e excreção. Desta forma, uma suplementação com vitaminas e nutrientes nos idosos é importante para estabelecer as condições nutricionais adequadas³.

A vitamina D é um dos macronutrientes mais importantes para o idoso, ela é imprescindível para absorver o cálcio no organismo, apresentando importante influência na composição óssea e no metabolismo. A carência desta vitamina aumenta o número de fraturas ósseas devido à osteopenia e, além disso, contribui também para a osteoporose, doença sistêmica que deteriora a arquitetura do tecido ósseo e reduz a massa óssea, isso ocorre por uma menor exposição ao sol, por a sua ação estar diminuída nesta faixa etária ou até por uso de medicação. Yazbek e Marques (2008) confirmam que a vitamina D é essencial para manter a estrutura do esqueleto saudável, melhorar a mineralização dos ossos e a absorção de cálcio, a dose de ingestão recomendada é de 1.200 a 1.500 mg por dia, recomendando-se principalmente para homens com mais de 65 anos e mulheres na fase da menopausa^{19,20}.

A osteoporose se tornou um importante problema de saúde pública, pois com o envelhecimento da população, as fraturas patológicas vertebrais e de quadril, tornaram-se mais frequentes e a mortalidade também. Com isso houve um aumento no custo da saúde pública²¹.

A carência de ácido fólico é causa de anemia e também altera a forma das hemácias, associa-se demência e doença aterosclerótica, o idoso deve buscar a suplementação por meio da alimentação, ingerindo especialmente folhas verdes, verduras e frutas²².

O ácido fólico e a vitamina B12 são essenciais para o homem. O ácido fólico tem função no desenvolvimento do sistema nervoso central, por exemplo, na preservação da memória com o avanço da idade. A vitamina B12 está presente em todas as células que sintetizam o DNA²³.

As manifestações clínicas iniciais da carência de vitamina B12 são brandas, porém se demorar o diagnóstico, pode provocar doenças mais graves, sendo elas, neuropsiquiátricas e hematológicas. A síntese da cianocobalamina (B12) é realizada por alguns microrganismos, entretanto os humanos a adquirem apenas por dieta. A hipovitaminose B12 causa anemia, alterações neurológicas como depressão, demência e diminuição da função cognitiva. Causa também doença autoimune, a anemia perniciosa que destrói a mucosa gástrica, sendo bastante frequente nos idosos. A reposição da B12 é realizada por via parenteral, doses entre 125 e 500 microgramas por dia podem ser administrados nos casos de má absorção e deficiência nutricional, promove significativamente a melhora das condições mentais, se afetadas²⁴.

Um mineral importante é o zinco, por sua ingestão ser baixa, é de difícil ajuste no consumo alimentar dos idosos. Sua carência colabora para a diminuição da função do sistema imunológico, da cicatrização de feridas, da percepção gustativa, anorexia, entre outros²⁵.

A suplementação recomendada de zinco para indiví-

duos saudáveis são de 15 mg/ dia. Porém ainda há estudos para se determinar ao certo a quantidade suficiente para suplementação. A suplementação de zinco apresenta uma melhora significativa na função imune e a diminuição na progressão da degeneração macular em idosos. O zinco apresenta toxicidade em doses tão baixas como 50 mg, possuindo efeito emético^{26,27}.

O ferro é importante em muitos aspectos diferentes, compõe a hemoglobina e é fundamental para o transporte de oxigênio. Vários idosos possuem distúrbios de má absorção apresentando risco elevado para a deficiência de ferro. As principais causas desta deficiência são nutricionais, além disso, a carência de ácido fólico e vitamina B12 também causam anemia, no caso a anemia megaloblástica. A deficiência de ferro causa a anemia ferropênica, quando a quantidade absorvida não é o suficiente para suprir as necessidades do organismo ou repor a eventual perda sanguínea, que podem ser através de úlceras gastrintestinais, câncer ou tumores e doença celíaca^{28,29,30}.

A vitamina C (ácido ascórbico) apresenta como seus primeiros sinais clínicos de carência a hemorragia gengival, mobilidade dentária e retardamento da cicatrização³⁰.

Pela sua ação antioxidante, a vitamina C pode diminuir os efeitos do envelhecimento. Outras funções que se destacam são desempenhar a promoção de resistência contra infecções, trabalhando em conjunto com a atividade imunológica dos leucócitos, também age na redução do ferro, da forma férrica para a forma ferrosa no trato intestinal, facilitando sua absorção. De acordo com *Dietary Reference Intakes* (DRIs) a recomendação diária de ácido ascórbico varia de 90 mg/dia para homens e 75 mg/dia para mulheres, nas faixas etárias de 19 a 70 anos ou mais²⁵.

Com base em dados do Ministério da Saúde (MS), os suplementos vitamínicos e/ou minerais servem para complementar a alimentação diária de uma pessoa saudável, quando a partir da alimentação não seja suficiente as fontes de macro e micronutrientes. Esses suplementos não devem substituir uma alimentação, nem fazer parte de uma dieta exclusiva. Vitaminas isoladas ou associadas, minerais isolados ou associados, junções de vitaminas com minerais e produtos de fontes naturais regulamentados são considerados suplementos. A suplementação oral oferece uma adequada vigilância nutricional e manutenção das recomendações diárias³¹ o que ajuda o idoso a manter o seu estado nutricional.

4. CONCLUSÃO

Na realização de um planejamento alimentar, é necessário à compreensão de peculiaridades que existem nas mudanças fisiológicas naturais do envelhecimento. A administração de suplementos nutricionais orais tem efeitos positivos sobre o estado nutricional, independen-

temente do diagnóstico principal. É notável a necessidade de estudos que investiguem o perfil e o estado de saúde dos idosos, ressaltando sua ingestão nutricional e seus hábitos, para que propostas de reeducação tenham adesão e impacto na qualidade de vida desses indivíduos. É fundamental conhecer as alterações fisiológicas decorrentes do processo de envelhecimento e saber identificar as síndromes e doenças geriátricas devido às carências nutricionais no idoso e desta forma, prevenir e promover a possibilidade deste grupo etário viver com melhor qualidade.

REFERÊNCIAS

- [1] Brasil. Ministério da Saúde. Estatuto do Idoso. Brasília; 2007. Acesso em: 01/09/14 disponível em: http://conselho.saude.gov.br/biblioteca/livros/estatuto_idoso2edicao.pdf.
- [2] Leite F. Envelhecimento populacional e a composição etária de beneficiários de planos de saúde. Instituto de Estudos de Saúde Suplementar, 2011.
- [3] Monteiro MAM. Percepção sensorial dos alimentos em idosos. Rev Espaço para a Saúde, jun. 2009; 10(2):34-42.
- [4] Amado TCF, Arruda IKG, Ferreira RAR. Aspectos alimentares, nutricionais e de saúde de idosas atendidas no Núcleo de Atenção ao Idoso – NAI. Archivos Latinoamericanos de Nutricion, 2007; 57(4).
- [5] Nogueira SL, Ribeiro RCL, Rosado LEFPL, Franceschini SCC, Ribeiro AQ, Pereira ET. Fatores determinantes da capacidade funcional em idosos longevos. Rev Bras Fisioter, 2010; 14(4):322-9.
- [6] Roach, S. Promovendo a saúde fisiológica. Enfermagem na saúde do Idoso. Rio de Janeiro. Ed Guanabara, 2009.
- [7] Cardoso AF. Particularidades dos idosos: uma revisão sobre a fisiologia do envelhecimento. Rev Digital, 2009; 130.
- [8] Berenstein CK, Wajnman S. Efeitos da estrutura etária nos gastos com internação no Sistema Único de Saúde: uma análise de decomposição para duas áreas metropolitanas brasileiras. Cad Saúde Pública, 2008; 24(10):2301-13.
- [9] Sousa RJM. Desnutrição em geriatria nos países desenvolvidos e as suas implicações econômicas e sociais. Revisão Temática. 1.º Ciclo em Ciências da Nutrição. [tese] Porto: Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto, 2012.
- [10] Veras R. Envelhecimento populacional contemporâneo: demandas, desafios e inovações. Rev Saúde Pública, 2009; 43(3):548-54.
- [11] Otero UB, Rozenfeld S, Gadelha AJ. Óbitos por desnutrição em idosos, São Paulo e Rio de Janeiro. Análise de séries temporais. 1980-1996. Rev Bras Epidemiologia, 2001; 4(3).
- [12] Dawalibi NW. Qualidade de vida e estado nutricional de idosos em programas para a terceira idade. [tese] São Paulo: Universidade São Judas Tadeu, 2011.
- [13] Ferreira ACD, Barichello GB, Silva VL, El-Kik RM. Comparação entre métodos de avaliação do estado nutricional em idosos hospitalizados. Rev da Graduação Publicações de TCC, 2010; 3(1).
- [14] Fehine BRA, Trompieri N. O processo de envelhecimento: as principais alterações que acontecem com o idoso com o passar dos anos. Rev Científica Internacional, 2012; 1(7).
- [15] Geib LTC. Determinantes sociais da saúde do idoso. Rev Ciência & Saúde Coletiva, 2012; 17(1):123-33.
- [16] Frank AA, Soares EA. Nutrição ao envelhecer. São Paulo: Ed Atheneu, 2002.
- [17] Silva LG, Goldenberg M. A mastigação no processo de envelhecimento. Rev CEFAC, 2001; 3:27-35.
- [18] Marques ACL. Relação da higiene bucal com a sensibilidade gustativa e nutrição em idosos. [tese] São José dos Campos: Universidade Estadual Paulista, 2006.
- [19] Souza GC. A importância da vitamina D na prevenção de quedas em idosos. [tese] Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2013.
- [20] Silveira VN. A nutrição no envelhecimento. [tese] Porto: Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto, 2012.
- [21] Yazbek MA, Neto JFM. Osteoporose e outras doenças osteometabólicas no idoso. Rev Einstein, 2008; 6:74-8.
- [22] Rigo JC. O modelo e suas dicas de saúde: NATIEx – Núcleo de atendimento à terceira idade do exército. Cap. 15: O que devemos saber sobre a suplementação de vitaminas. Porto Alegre, 2008.
- [23] Goularte FH, Guiselli SR, Engroff P, Ely LS, De Carli A. Deficiência de ácido fólico e vitamina B12 em idosos: uma revisão. Rev Amazonense de Geriatria e Gerontologia, 2013; 1:53-62.
- [24] Futterleib A, Cherubini K. Importância da vitamina B12 na avaliação clínica do paciente idoso. Rev Scientia Medica. Porto Alegre: PUCRS, 2005; 15(1).
- [25] Hermida PMV, Silva LC, Ziegler FLF. Os micronutrientes zinco e vitamina C no envelhecimento. Rev Ensaios e ciência: Ciências Biológicas Agrárias e da Saúde, 2010; 14(2).
- [26] Mello ED, Coelho JC. Zinco: por que e quando suplementar. J Internacional de Nutrologia, 2011; 4(2):38-43.
- [27] Medeiros ACQ. Alterações no metabolismo de zinco relacionadas ao envelhecimento. [tese] Natal: Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2008.
- [28] Nekele JC. Anemia carencial em idosos por deficiência de ferro, ácido fólico e vitamina B12. [tese] Ijuí: Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, 2013.
- [29] Cliquet MG. Anemia no idoso. Rev RBM, 2010; 67(4).
- [30] Magalhães LMR. Relação entre saúde oral e nutrição em idosos. [tese] Porto: Universidade Fernando Pessoa, 2011.
- [31] Sousa VMC, Guariento ME. Avaliação do idoso desnutrido. Rev Bras Clin Med, 2009; 7:46-49.



FUNGOS DE INTERESSE: APLICAÇÕES BIOTECNOLÓGICAS

FUNGI OF INTEREST: BIOTECHNOLOGICAL APPLICATIONS

JÉSSICA ALINE SOARES DE ABREU^{1*}, AMANDA FLÁVIA DA SILVA ROVIDA², JOÃO ALENCAR PAMPHILE³

1. Bióloga, mestranda do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia Ambiental - Universidade Estadual de Maringá; 2. Bióloga, mestranda do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia Ambiental - Universidade Estadual de Maringá; 3. Professor Doutor do Departamento de Biotecnologia, Genética e Biologia Celular da Universidade Estadual de Maringá.

* (UEM – Universidade Estadual de Maringá) – Avenida Colombo, 5790, Jardim Universitário, Maringá, Paraná, Brasil. CEP 87020-90. jeh_abreu@hotmail.com

Recebido em 06/10/2014. Aceito para publicação em 14/10/2014

RESUMO

Os fungos são microrganismos de grande importância biotecnológica. São empregados nas indústrias farmacêuticas, utilizados na produção de alimentos e de suma importância agrícola e ecológica na manutenção do equilíbrio do ambiente. O presente trabalho, com base na literatura, mencionou aplicações de fungos filamentosos, leveduras e cogumelos de uso medicinal e industrial. Entre os fungos filamentosos destacou-se o gênero *Aspergillus*, utilizado para a produção de proteínas recombinantes, já os fungos do gênero *Monascus* são promissoras fontes de corantes naturais e redutores do colesterol. Devido à importância econômica dos processos alimentícios, os trabalhos envolvendo a levedura *Saccharomyces cerevisiae* foram os de maior destaque. Pesquisas recentes indicam atributos medicinais de diversas espécies de cogumelos, como efeitos antivirais, antibacterianos, antiparasitários, antitumorais, anti-hipertensivos, antiateroscleróticos, hepatoprotetores, antidiabéticos, anti-inflamatórios e moduladores do sistema imune. Neste contexto, é necessário enfatizar a importância da Biotecnologia para a obtenção de diversas substâncias por meio da manipulação de fungos para a obtenção de novas tecnologias para o benefício da saúde humana e equilíbrio ambiental.

PALAVRAS-CHAVE: Fungos, biotecnologia, saúde.

ABSTRACT

Fungi are microorganisms of great biotechnological importance. They are employed in the pharmaceutical, used in food production and short agricultural and ecological importance, preserving the environmental balance. This paper, based on the literature, mentioned applications of filamentous fungi, yeasts and mushrooms for medical and industrial use. Among the filamentous fungi, highlights the genus *Aspergillus*, used for the production of recombinant proteins. The genus of fungi *Monascus* are potential sources of natural dyes and reducing cholesterol. Due to the economic importance of food processing, works involving the yeast *Saccharomyces cere-*

visiae were the most prominent. Recent medical studies indicate attributes of several species of mushrooms such as anti-inflammatory, antihypertensive effects, antiviral, antibacterial, antiparasitic agents, antitumor, antiatherosclerotic, hepatoprotective, antidiabetics, and modulating the immune system. In this context, it is necessary to emphasize the importance of biotechnology for obtaining various substances through the manipulation of fungi for obtaining new technology to benefit human health and environmental balance.

KEYWORDS: Fungi, biotechnology, health.

1. INTRODUÇÃO

Os fungos são organismos extremamente importantes. Eles são utilizados na produção de alimentos como os produtos fermentados e bebidas alcoólicas, contribuem na indústria farmacêutica, estão presentes no processo de biodegradação e tratamento biológico de efluentes, atuam na atividade enzimática, ou seja, na produção de enzimas de interesse industrial e na biotransformação. Eles também são de grande importância agrícola e ecológica, pois mantêm o equilíbrio do ambiente, decompondo restos vegetais, degradando substâncias tóxicas, auxiliando as plantas a crescerem e se protegerem contra inimigos, como outros microrganismos patogênicos. Enfim, os fungos são microrganismos de grande interesse biotecnológico.

Como descrito por Hawksworth (1991, 2001)^{1,2}, o número estimado de espécies de fungos é de 1,5 milhão. Porém outros autores estimam a existência de 8,25 milhões de espécies fúngicas^{3,4}, entretanto o número de espécies descritas até o momento é de aproximadamente 100 mil^{5,6}.

Os primeiros trabalhos relacionados à transformação genética de fungos iniciaram no final da década dos anos 70 com a transformação de protoplastos de linhagens de *Saccharomyces cerevisiae*⁷, e do fungo *Neurospora crassa*⁸. Desde então, metodologias de transformação vem sendo

descritas para uma grande diversidade de espécies fúngicas⁹. A maioria dos estudos de biologia molecular depende do uso de estratégias de transformação genética, portanto, essa é uma etapa essencial da pesquisa moderna dos fungos. Além disso, apresenta grande relevância para o melhoramento de espécies de importância biotecnológica. Em decorrência do exposto, o número de estratégias de transformação genética tem aumentado nos últimos anos, abrindo caminho para análises moleculares mais detalhadas⁹. Portanto, o presente trabalho busca a partir de dados na literatura informações sobre transformação genética de fungos e suas aplicações na saúde.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa de revisão bibliográfica. Para tanto, foi realizada buscas em bancos de dados bibliográficos, para identificar artigos relevantes para o estudo incluindo Pubmed, Scielo, Lilacs e Google Acadêmico, usando-se como palavras-chave: Transformação genética, Fungos, Aplicações na saúde. Os artigos selecionados encontravam-se em língua portuguesa e inglesa, compreendidos principalmente a partir de 2000. Enfim, no levantamento bibliográfico, foram efetivamente utilizados 36 artigos, selecionados conforme a qualidade e relevância com o tema proposto.

3. DESENVOLVIMENTO

Fungos

Os fungos são organismos muito importantes, não somente devido a seu papel vital no ecossistema, mas também por causa da sua influência sobre os seres humanos e em atividades relacionadas. É difícil generalizar características dos fungos devido à diversidade ecológica, fisiológica e morfológica dentro do Reino Fungi, no qual são reconhecidos três grupos distintos: fungos filamentosos, leveduras e cogumelos, sendo os dois primeiros considerados fungos microscópicos e os cogumelos fungos macroscópicos^{10,11,12}.

Fungos Filamentosos

Os fungos filamentosos apresentam importantes propriedades que desempenham um papel significativo no estilo de vida humano e no ambiente pela participação na produção de alimentos, nos produtos para saúde e na reciclagem de compostos da biosfera¹³. São usados em muitos processos industriais como na produção de enzimas, vitaminas, polissacarídeos, polióis, pigmentos, lipídios e glicolipídios. Alguns destes são comercializados, enquanto outros são potencialmente valiosos em biotecnologia¹⁴.

O gênero *Aspergillus*, em particular, tem sido utilizado com muito sucesso para a produção de proteínas recombinantes, tanto de origem fúngica como de outras

fontes. Alguns exemplos são glicoamilase, quimosina bovina, lactoferrina humana, interleucina-6 humana e taumatina^{15,16}. A espécie *Monascus ruber* produz monacolina K (lovastatina, mevinolina) sob fermentação submersa. A lovastatina revolucionou o tratamento da hipercolesterolemia, sendo um potente inibidor competitivo da HMG-CoA redutase, a enzima limitante na biossíntese de colesterol. Ela é ativa na inibição da biossíntese de colesterol não somente *in vitro*, mas também *in vivo* para diminuição dos níveis de colesterol plasmático em humanos e animais. A lovastatina também tem sido produzida por outras espécies de *Monascus*, além de *Aspergillus terreus*, algumas espécies de *Penicillium*, *Hypomyces*, *Doratomyces*, *Phoma*, *Eupenicillium*, *Gymnoascus* e *Trichoderma*. Sendo que, comercialmente, esta substância é produzida pelos fungos *Aspergillus terreus* e *Monascus ruber*^{17,18}. Portanto, fungos do gênero *Monascus* são promissoras fontes de corantes naturais e redutores do colesterol. Contudo, antes de efetivamente utilizar *Monascus* em alimentos ou em suplementos dietéticos, é importante selecionar e controlar as condições de fermentação para obter grandes quantidades das substâncias requeridas como pigmentos ou lovastatina, porém com baixa concentração ou ausência de citrinina¹⁹.

Tabela 1. Metabólitos secundários de importância industrial produzidos por fungos filamentosos

Composto	Fungos Filamentosos	Principal área de aplicação
Alcalóides do Ergot	<i>Claviceps purpurea</i>	Indústria farmacêutica (tratamento para enxaqueca)
Cefalosporina	<i>Acremonium chrysogenum</i>	Indústria farmacêutica (antibiótico)
Ciclosporina	<i>Tolypocladium niveum</i>	Indústria farmacêutica (imunossupressor)
Giberelina	<i>Fusarium moniliforme</i>	Indústria agrônômica (Hormônio de crescimento de plantas)
Griseofulvina	<i>Penicillium griseofulvum</i>	Indústria farmacêutica (agente antifúngico)
Lovastatina	<i>Monascus ruber</i> , <i>A. terreus</i>	Indústria farmacêutica (hipocolesterolemiante)
Penicilina	<i>Penicillium chrysogenum</i>	Indústria farmacêutica (antibiótico)

Fontes: ^{22,23} e ²⁴

A partir do metabolismo fúngico, pode-se dispor de diversos compostos naturais apresentando atividades biológicas. O metabolismo dos fungos pode ser dividido em metabólitos primários que são pequenas moléculas produzidas ao longo do crescimento vegetativo e são usados em indústrias alimentícias e de ração²⁰, e metabólitos secundários que são sintetizados quando o crescimento microbiano está na fase estacionária. Estes são frequentemente bioativos e de baixa massa molecular. Apresentam grande importância à humanidade, devido às atividades antibióticas e de importância farmacêutica, bem como atividades imunossupressoras e tóxicas²¹.

Alguns exemplos de fungos filamentosos e sua produção de metabólitos secundários estão apresentados na Tabela 1.

Leveduras

Entre os fungos microscópicos, as leveduras são os micro-organismos mais intensamente utilizados em indústrias. Estas são cultivadas visando à obtenção das células propriamente ditas, seus componentes celulares e os produtos finais durante a fermentação alcoólica. As células de leveduras são também empregadas na produção de pães e como fontes de alimentos, vitaminas e outros fatores de crescimento. A fermentação em larga escala realizada por leveduras é responsável pela produção de álcool para uso industrial, porém, são mais conhecidas por seu papel na produção de bebidas alcoólicas²⁵. Além disso, têm sido utilizadas desde o começo da década de 1980 para a produção heteróloga em larga escala de proteínas intra e extracelulares de humanos, animais e plantas²⁶. Devido à importância econômica dos processos biotecnológicos envolvendo a levedura *Saccharomyces cerevisiae*, seja na panificação, na produção de cerveja, vinho e outras bebidas alcoólicas ou ainda na produção de um combustível alternativo e renovável (bioetanol), este micro-organismo pode ser considerado o eucarioto mais estudado e cujo metabolismo é o mais conhecido²⁷.

Cogumelos

As propriedades medicinais ou nutracêuticas de alguns cogumelos também vêm incrementando o seu valor agregado. Os cogumelos já eram utilizados desde os tempos mais remotos com finalidades medicinais para combater hemorragias, cólicas, feridas, asma e outros problemas. Algumas tribos indígenas brasileiras usavam *Pycnoporus sanguineus* (orelha-de-pau, cor vermelho intenso) para cicatrização de feridas²⁸. Pesquisas recentes indicam atributos medicinais de diversas espécies de cogumelos, como efeitos antivirais, antibacteriano, anti-parasitários, antitumorais, anti-hipertensivos, antiateroscleróticos, hepatoprotetores, antidiabéticos, anti-inflamatórios e moduladores do sistema imune²⁹. Contudo, algumas espécies destes fungos podem ser venenosas ou com substâncias alucinógenas³⁰.

Recentemente, estudos realizados no Japão com cobaias em laboratório, utilizando frações de extratos hidroalcoólicos de *Agaricus blazei*, apontaram para uma substância com forte atividade antitumoral, polissacarídeos de ligação beta (β glicanas) associados a proteínas, formando um complexo glicoproteico de ligação (1 \rightarrow 6) β -D-glican-proteína^{31,32}.

Efeito de extratos de cogumelos na radiorresposta:

Biondo e Cols. (2000)³³ avaliaram o efeito de três li-

nhagens de *Shiitake* (L1= LE-96/17, L2=LE-95/01 e L3=JabL1) na neutralização dos radicais livres formados durante a exposição de ratos a doses elevadas de radiação ionizante. A linhagem L1 foi capaz de proteger 10% da população irradiada, enquanto que a L2 não mostrou efeito perante a radiação e, com a linhagem L3, houve sensibilização das células normais elevando à mortalidade dos indivíduos irradiados. Essa interdependência entre as linhagens e radiorresposta revela que devem ser tomados cuidados no uso de uma determinada linhagem de *Shiitake* (L3, p. ex., seria usada para sensibilizar as células tumorais durante a radioterapia), mas, para se chegar a esse tipo de uso terapêutico, há a necessidade de estudos específicos. Os mesmos estudos também estão sendo feitos com *Agaricus blazei*³⁴.

Avaliação do potencial anticarcinogênico *in vivo*:

A quimioproteção do cogumelo *Agaricus blazei* (linhagem AB99/26) está sendo estudada em lesões pré-neoplásticas no fígado de ratos machos Wistar, nas etapas de pré e pós-iniciação, induzidas pela dietilnitrosamina. Os resultados de acordo com Barbisam et al. (2000)³⁵ indicam que o tratamento com as soluções aquosas de *Agaricus blazei* não causaram toxicidade hepática e renal, mas seus possíveis efeitos protetores ainda estão sendo analisados.

4. CONCLUSÃO

O uso de estratégias de transformação genética é uma etapa primordial na pesquisa com fungos. A vasta diversidade fúngica apresenta grande potencial seja para estudos de aplicações biotecnológicas, podendo ser utilizado no biocontrole, secreção de metabólitos secundários, micoparasitismo, fonte de novos fármacos para a indústria farmacêutica, fonte de enzimas de interesse industrial, como para descrição e melhoramento de novas espécies. A descoberta de novos metabólitos ativos de origem microbiana é um desafio que pode trazer benefícios substanciais. Segundo Hundley (2004)³⁶, os fungos são essenciais para a saúde e prosperidade de muitos ecossistemas terrestres, sendo essenciais para a sustentabilidade e biodiversidade dos mesmos. Neste contexto, é necessário enfatizar a importância da Biotecnologia para a obtenção de diversas substâncias por meio da manipulação de fungos para a obtenção de novas tecnologias para benefícios da saúde humana e equilíbrio ambiental.

5. FINANCIAMENTO

Fundação Araucária e CAPES.

REFERÊNCIAS

- [1] Hawksworth DL. The fungal dimension of biodiversity: magnitude, significance, and conservation. *Mycological research*. 1991; 95(6):641-55
- [2] Hawksworth DL. The magnitude of fungal diversity: the 1.5 million species estimate revisited. *Mycological research*. 2001; 105(12) (2001):1422-32.
- [3] Arnold AE, Maynard Z, Gilbert GS, Coley PD, e Kursar TA. Are tropical fungal endophytes hyperdiverse?. *Ecology letters*. 2000; 3(4):267-74.
- [4] Fröhlich J and Kevin DH. Biodiversity of palm fungi in the tropics: are global fungal diversity estimates realistic?. *Biodiversity & Conservation*. 1999; 8(7):977-1004.
- [5] Hawksworth DL. Fungal diversity and its implications for genetic resource collections. *Stud Mycol*. 2004; 50:9-18.
- [6] Nakayashiki H, *et al.* RNA silencing as a tool for exploring gene function in ascomycete fungi. *Fungal Genetics and Biology*. 2005; 42(4): 275-83.
- [7] Hinnen A, James B. Hicks, and Gerald R. Fink. Transformation of yeast. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1978; 75(4):1929-33.
- [8] Case ME, *et al.* Efficient transformation of *Neurospora crassa* by utilizing hybrid plasmid DNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1979; 76(10):5259-63.
- [9] Ruiz-Díez B. Strategies for the transformation of filamentous fungi. *Journal of applied microbiology*. 2002; 92(2):189-95.
- [10] Azevedo JL. "Fungos: Genética e Melhoramento de Fungos na Biotecnologia." *Biotecnologia, Ciência, Desenvolvimento*. 1997; 1:12-15.
- [11] Esposito E, and JL de Azevedo. "Fungos: uma introdução à biologia, bioquímica e biotecnologia." *Caxias do Sul: Educ.* 2004; 11.
- [12] Mueller GM, and John PS. "Fungal biodiversity: what do we know? What can we predict?." *Biodiversity and Conservation*. 2007; 16(1):1-5.
- [13] Hajjaj H, *et al.* "Kinetic analysis of red pigment and citrinin production by *Monascus ruber* as a function of organic acid accumulation." *Enzyme and microbial technology*. 2000; 27(8):619-25.
- [14] Adrio JL, and Arnold LD. "Fungal biotechnology." *International Microbiology*. 2003; 6(3):191-9.
- [15] Wang L, *et al.* "Bioprocessing strategies to improve heterologous protein production in filamentous fungal fermentations." *Biotechnology advances*. 2005; 23(2):115-129.
- [16] Sharma R, *et al.* "Approaches for refining heterologous protein production in filamentous fungi." *World Journal of Microbiology and Biotechnology*. 2009; 25(12): 2083-94.
- [17] Chang YN, *et al.* "Use of response surface methodology to optimize culture medium for production of lovastatin by." *Enzyme and Microbial Technology*. 2002; 30(7): 889-94.
- [18] Seraman S, Aravindan R, and Viruthagiri T. "Statistical optimization of anticholesterolemic drug lovastatin production by the red mold *Monascus purpureus*." *Food and Bioproducts processing*. 2010; 88(2):266-76.
- [19] Pattanagul P, *et al.* "Review of anγκak production (*Monascus purpureus*)." *Chiang Mai J Sci*. 2007; 34:319-28
- [20] Rajasekaran R. "Microbial biotechnology Rapid Advances in an area of massive impact." *Microbial biotechnology Rapid Advances in an area of massive impact*. 2008; 7(05):19-25.
- [21] Nigam PS. "Production of bioactive secondary metabolites." *Biotechnology for Agro-Industrial Residues Utilization*. Springer Netherlands. 2009; 129-45.
- [22] Bennett JW. "Mycotechnology: the role of fungi in biotechnology." *Journal of biotechnology*. 1999; 66(2): 101-7.
- [23] Jiang Zhi-Dong, and Zhiqiang An. "Bioactive fungal natural products through classic and biocombinatorial approaches." *Studies in Natural Products Chemistry*. 2000; 22:245-72.
- [24] Mapari SAS, Anne S. Meyer, and Ulf Thrane. "Evaluation of *Epicoccum nigrum* for growth, morphology and production of natural colorants in liquid media and on a solid rice medium." *Biotechnology letters*. 2008; 30(12):2183-90.
- [25] Madigan MT, Martinko JM, Parker J. *Biologia Celular eucariótica e microorganismos eucarióticos*, In: *Microbiologia de Brock*, Prentice Hall, 10ed, São Paulo, 2004
- [26] Cereghino GPL, and James MC. "Applications of yeast in biotechnology: protein production and genetic analysis." *Current opinion in biotechnology*. 1999; 10(5): 422-7.
- [27] Guimarães TM. "Isolamento, identificação e seleção de cepas de levedura *Saccharomyces cerevisiae* para elaboração de vinho." *Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná*. 2005.
- [28] Bononi VLR, Capelari M, Mazieiro R, Trufem SFB, 1995 *Cultivo de cogumelos comestíveis*. São Paulo, Ícone. 206p.
- [29] Philippoussis AN. *Production of mushrooms using agro-industrial residues as substrates*. *Biotechnology for Agro-Industrial Residues Utilisation*. Springer Netherlands, 2009; 163-96.
- [30] Eira AF, Elisa E, and JL, Azevedo. *Fungos comestíveis*. Esposito, e Azevedo, JL (ed.) *Fungos: uma introdução à biologia, bioquímica e biotecnologia*. 2004:15-46.
- [31] Mizuno T, *et al.* "Antitumor activity and some properties of water-soluble polysaccharides from" *Hime-matsutake*", the fruiting body of *Agaricus blazei* Murrill." *Agricultural and Biological Chemistry*. 1990; 54(11):2889-96.
- [32] Mizuno T. "Kawariharatake, *Agaricus blazei* Murrill: Medicinal and dietary effects." *Food Reviews International*. 1995; 11(1):167-72.
- [33] Biondo SR, Sakate M, Georgete JC, Lopes LA. 2000. *Estudos dos efeitos radiobiológicos nos animais tratados com diferentes linhagens de *Lentinula edodes* (L1, L2 e L3)*. 15ª Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental – Caxambu.
- [34] Eira AF, Rodrigues Filho E, Yida-Sakate AT, Ribeiro LR, Kaneno R, Pascholati SF. 1998. *Cogumelos comestíveis e medicinais: tecnologia de cultivo, caracterização bioquímica e efeitos protetores dos cogumelos *Agaricus blazei* Murrill (cogumelo-do-sol) e *Lentinula edodes**

- (Berk.) Pegler (shiitake). Projeto temático da FAPESP (Processo 98/07726-5) Unesp/ FCA, Botucatu, SP
- [35] Barbisan LF, Camargo JLV, Ribeiro LR, Salvadori DM.F, Spinardi-Barbisan ALT, Eira AF. Efeito do cogumelo *Agaricus blazei* Murrill sobre a etapa de pós-iniciação da hepatocarcinogênese química em ratos Wistar machos. Rev. Bras. Toxicol. 2000; 13:31
- [36] Hundley N. Endophytes- the chemical synthesizer inside plants. Science Progress, London. 2004; 87:79-99.



ESTUDO DA ANTIOXIDAÇÃO CELULAR ATRAVÉS DO USO DA VITAMINA C

STUDY OF CELL OXIDATION THROUGH THE USE OF VITAMIN C

PAULA CAMILA LONDOLFO VIDAL¹, GEYSE FREITAS^{2*}

1. Acadêmica do curso de graduação em Farmácia da Faculdade Ingá- UNINGÁ; 2. Docente do curso de Farmácia Generalista e Orientadora do trabalho de conclusão de curso de bacharelado em Farmácia da Faculdade Ingá – UNINGÁ.

* Av. XV de Novembro, 192, Centro, Maringá,Paraná. CEP: 87013-230. geyse76@gmail.com

Recebido em 29/09/2014. Aceito para publicação em 22/10/2014

RESUMO

Este trabalho constituiu uma revisão de dados científicos sobre os benefícios da vitamina C na sua atividade antioxidante. Baseando seu uso em situações onde as produções de radicais livres excedem a produção de antioxidantes, fazendo necessária uma suplementação exógena. Sabendo que esses radicais livres são altamente reagentes e oxidativos, causando danos crônicos e irreversíveis as células e tecidos, os antioxidantes, tal como a vitamina C, agem diretamente evitando, prevenindo e retardando os danos da oxidação que os radicais livres podem causar, proporcionando maior qualidade de vida, prevenções de diversas patologias tais como envelhecimento precoce e cardiopatologias, garantindo sua eficácia e conferindo a seus administradores vantagens em uma vida saudável.

PALAVRAS-CHAVE: Vitamina C, antioxidante, radicais livres.

ABSTRACT

This work was a review of scientific data on the benefits of vitamin C in its antioxidant activity. Basing its use in situations where excess production of free radicals production of antioxidants, making necessary an exogenous supplementation. Knowing that these free radicals are highly reactive and oxidation, causing chronic or irreversible cell and tissue damage, antioxidants such as vitamin C, act directly preventing, delaying, and preventing oxidation damage free radicals may cause, providing more quality of life, prevention of various diseases such as premature aging and cardiopatologias, ensuring its effectiveness and its officers conferring advantages on a healthy lifestyle.

KEYWORDS: Vitamin C, antioxidant, free radicals.

1. INTRODUÇÃO

Atualmente o uso da vitamina C tem aumentado proporcionalmente. Isso se deve a sua alta eficácia na ação antioxidante que age diretamente auxiliando no

retardo do envelhecimento celular, diminuindo, também, incidência de doenças degenerativas, como o câncer, as doenças cardiovasculares, inflamações, disfunções cerebrais e diversas outras¹.

Os antioxidantes são compostos químicos que podem prevenir ou diminuir os danos oxidativos de lipídios, proteínas e ácidos nucleicos causados por espécies de oxigênio reativo, que incluem os radicais livres, ou seja, os antioxidantes possuem a capacidade de reagir com os radicais livres e assim restringir os efeitos maléficos ao organismo².

A administração por via oral é algo consagrado e bastante utilizado, já que seu efeito sistêmico é comprovado e amplamente difundido.

O primeiro histórico referente ao uso tópico desta vitamina data de 1960, no entanto, só mais recentemente se tem atribuído maior valor a essa via de aplicação. A indústria cosmética detém um conhecimento longo dos efeitos desta vitamina no colágeno e sobre toda a epiderme e derme, no processo de cicatrização e sobre a atividade antioxidante³.

Desta forma, o presente trabalho visou elencar e enfatizar os benefícios do uso da vitamina C como um agente antioxidante através de revisão bibliografia, consulta em periódicos, livros, sites e revistas científicas.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados SCIELO, MEDLINE, revistas e livros online, com as seguintes palavras-chaves: vitamina C, antioxidante e radical livre. A partir desta metodologia, foi possível analisar uma população de 45 artigos sendo que 31 foram selecionados para o estudo e constituíram a amostra utilizada nesta revisão. Os critérios de inclusão deste estudo foram publicações do tipo artigos científicos disponíveis na íntegra e com acesso eletrônico livre, com a abordagem com vitamina C, no qual foi delimitado um recorte no tempo de 1988 a 2010 e somente estudos em

português e inglês.

3. DESENVOLVIMENTO

Durante a respiração celular temos a formação de radicais livres, devido a uma oxidação proveniente do metabolismo celular. Sabe-se que radicais livres são átomos que possuem um ou mais elétrons não pareados em sua estrutura tornando-os reativos. Essa configuração faz dos radicais livres moléculas/átomos que contém um ou mais elétrons não pareados altamente instáveis, com meia-vida curtíssima e quimicamente muito reativos. A presença dos radicais é crítica para a manutenção de muitas funções fisiológicas normais⁴.

Existem várias espécies de radicais livres que são sintetizadas de maneira diferente em nosso organismo, um deles é o radical superóxido que são radicais livres provenientes do oxigênio e está intimamente ligada à fagocitose, sistema de defesa do organismo à microrganismos exógenos. O superóxido (radical livre do oxigênio) é gerado pela reação entre moléculas de substâncias que participam da cadeia de transporte de elétrons na mitocôndria e no retículo endoplasmático e outras (como as catecolaminas e os tetrahidrofolatos) com o oxigênio, em decorrência do metabolismo aeróbio⁵.

Outro radical livre muito conhecido é o radical hidroperoxila (HO_2). Este representa a forma protonada do radical superóxido, ou seja, possui o próton hidrogênio. Existem evidências de que o hidroperoxila é mais reativo que o superóxido, por sua maior facilidade em iniciar a destruição de membranas biológicas⁶.

Temos o radical hidroxila (OH), que é considerada a ERMO mais reativa em sistemas biológicos (chama-se ERMO as formas que sofrem uma redução tetravalente, resultando na formação de água, durante esse processo de redução). A combinação extremamente rápida do OH com metais ou outros radicais no próprio sítio onde foi produzido confirma sua alta reatividade⁷.

Outro exemplo é o radical de nitrogênio, que tem como precursor o óxido nítrico e este por sua vez é proveniente da L-arginina presente em nosso organismo auxiliando em funções biológicas estando intimamente ligadas a processos inflamatórios. E por fim, o radical de peróxido de hidrogênio (H_2O_2), que apesar de não ser um radical livre, pela ausência de elétrons desemparelhados na última camada, o H_2O_2 é um metabólito do oxigênio extremamente deletério, porque participa da reação que produz o OH ⁸.

Como pode ser verificado anteriormente, os radicais livres são produzidos naturalmente em nosso organismo e são benéficos em caso de inflamações auxiliando no combate ao microrganismo. O problema está quando se tem uma produção exacerbada, fugindo do controle dos antioxidantes naturais que mantêm a homeostase natural no organismo. Aos efeitos nocivos das reações de oxidação induzidas pelos radicais livres capazes de lesar as

estruturas dos sistemas biológicos dá-se o nome de estresse oxidativo. O resultado pode ser decorrente do excesso na produção oxidante ou da depleção das defesas antioxidantes⁵. Esses radicais livres têm alto poder oxidativo, causando danos irreversíveis as células de forma sistêmica. Denham Harman foi o pesquisador que estudou esta tese, revolucionando nossos conceitos de envelhecimento, direcionando para outro vértice. A teoria de que o envelhecimento é resultado de danos causados por radicais livres é creditada a Denham Harman que, em 1956, baseou-se na observação de que a irradiação em seres vivos levava à indução da formação de radicais livres, os quais diminuam o tempo de vida desses seres e produziam mudanças semelhantes ao envelhecimento. De acordo com esta teoria, o lento desenvolvimento de danos celulares irreversíveis leva ao envelhecimento⁹.

Sabendo que estes danos são irreversíveis, graduais e irrevogáveis a solução apresentada consiste em diminuir ou retardar a formação desses radicais livres, desacelerando sua ação degradativa nas células em geral. Desta forma criou-se o conceito de agentes antioxidantes, ou seja, que agem inibindo a oxidação celular. Os antioxidantes são substâncias que ajudam a reduzir os efeitos do estresse oxidativo e da falta de oxigênio, formando complexos que atenuam as reações produtoras de radicais livres¹⁰.

Quando há limitação na disponibilidade de antioxidantes podem ocorrer lesões oxidativas de caráter cumulativo. Os antioxidantes são capazes de estabilizar ou desativar os radicais livres antes que ataquem os alvos biológicos nas células¹¹.

Em situações nas quais os radicais livres excedem os níveis na qual nosso organismo pode combater, uma solução bastante usada é a administração via oral ou tópica de vitaminas antioxidantes. Os antioxidantes obtidos da dieta, tais como as vitaminas C, E e A, os flavonóides e carotenóides são extremamente importantes na interceptação dos radicais livres¹².

Os resultados de estudos epidemiológicos indicam que a ingestão de quantidades fisiológicas de antioxidantes, tais como as vitaminas C e E e os carotenóides, pode retardar ou prevenir o aparecimento de câncer¹³.

Os consumos dessas vitaminas inibem os danos oxidativos nas moléculas desta forma os antioxidantes são capazes de interceptar os radicais livres gerados pelo metabolismo celular ou por fontes exógenas, impedindo o ataque sobre os lipídeos, os aminoácidos das proteínas, a dupla ligação dos ácidos graxos poli-insaturados e as bases do DNA, evitando a formação de lesões e perda da integridade celular¹².

Das vitaminas citadas, a vitamina C é bastante consagrada na indústria farmacêutica por seu uso antioxidante ser bastante perceptível e eficaz. A vitamina C encontra-se na natureza sob duas formas: reduzida ou oxidada (ácido deidroascórbico); ambas são igualmente

ativas, porém a forma oxidada está muito menos difundida nas substâncias naturais³.

Internamente no organismo, a vitamina C se encaixa em ambos os lados da reação de óxido-redução, que acrescenta ou retira átomos de hidrogênio de uma molécula. Quando se oxida forma o ácido deidroascórbico pela retirada, por agentes oxidantes, de dois átomos de hidrogênio. Reduz-se pelo acréscimo de dois átomos de hidrogênio, formando novamente o ácido ascórbico¹⁴.

De acordo com as características organolépticas, a vitamina C é uma substância cristalina, com sabor ácido. É insolúvel na maior parte dos solventes orgânicos. Na água, é solúvel na proporção de 1 g em 3 ml. O calor, a exposição ao ar e o meio alcalino aceleram a oxidação desta vitamina, especialmente quando o alimento está em contato com o cobre, o ferro ou enzimas oxidativas¹⁵.

Conforme Couto², os citros, assim como muitas frutas, são ricos em substâncias antioxidantes que ajudam a diminuir a incidência de doenças degenerativas, como o câncer, as doenças cardiovasculares, inflamações, disfunções cerebrais.

Segundo Aranha *et al*¹⁶, é importante conhecer as funções e propriedades da vitamina C, e ainda discutir o uso de suplementação como estratégia de intervenção para a prevenção da hipovitaminose C em pacientes idosos.

A vitamina C (ácido ascórbico) participa de diversos processos metabólicos, dentre eles a formação do colágeno e síntese de epinefrina, corticosteróides e ácidos biliares, além disso, participa como cofator enzimático, auxiliando os processos de óxido-redução, aumentando a absorção de ferro e a inativação de radicais livres¹⁷. Anjo¹⁸ complementa ainda que a vitamina C melhora saúde total, função cardiovascular, função imune e reduz risco de aterosclerose.

Muito se estuda sobre os benefícios da vitamina C em pacientes cardiopatas, já que a lesão oxidativa dos lipídeos no epitélio vascular está diretamente ligada ao aparecimento da aterosclerose, na qual a oxidação da LDL-c a torna um composto altamente reativo e lesivo as artérias. Populações com dietas ricas em substâncias antioxidantes apresentam baixa incidência de aterosclerose coronária, já que os antioxidantes aumentam a resistência da LDL-c à oxidação e vêm sendo associados com a redução de risco para coronariopatias¹⁹.

As vitaminas C, E e o β -caroteno têm sido apontados como atuantes na prevenção de doenças crônicas, em especial doenças cardiovasculares (DCV) e câncer. Porém, a literatura nessa área se destaca por resultados controversos em experimentos semelhantes; talvez, em alguns casos, a urgência em obter resultados positivos comprometa o necessário rigor científico das investigações. Em estudos realizados a vitamina C extraída do suco da laranja possui muito mais propriedades antioxidante quando comparado com outras frutas²⁰.

Outro ponto no qual muito se estuda a aplicação da vitamina C é no tratamento de oncologias. Acredita-se que estimule o sistema imunológico, inibindo a formação de nitrosaminas, que têm ação carcinogênica potente e são responsáveis pelos altos índices de câncer de estômago e bloqueie a ativação metabólica de carcinógenos²¹. Estudos em animais mostraram que quando a vitamina C é associada ao medicamento citostático diminui significativamente o número de células e metástase anormais em relação a apenas o uso do medicamento. Isso deve-se porque a vitamina C mantém as enzimas em seus estados reduzidos e poupa a glutathione e a peroxidase, que é um importante antioxidante intracelular e cofator enzimático²².

Então, pode-se dizer que a administração concomitante de vitaminas antioxidantes e antineoplásicos são importantes, pois parecem proteger as células sadias dos danos causados pelas drogas, principalmente as células dos tecidos de rápida proliferação celular⁹.

A partir dos 20 anos sem que se perceba, a pele começa a perder lentamente algumas propriedades de resistência e autorregeneração, sendo uma das maiores causas do envelhecimento cutâneo a desorganização do mecanismo de defesa antioxidante, provocando doenças na pele, resultado das condições causadas por esse desequilíbrio²³.

O uso da vitamina C vem sendo também, bastante difundida no seu uso tópico. Sua aplicação em produtos cosméticos possibilita níveis que não seriam possíveis alcançar com a ingestão de frutas ou suplementação oral²⁴.

Os benefícios fisiológicos da vitamina C na sua aplicação tópica na pele são diversos, tais como efeito anti-inflamatório, podendo ser usado em tratamento de dermatoses inflamatórias, doenças autoimunes e doenças fotossensibilizantes²⁵.

O ácido ascórbico possui a propriedade de estimular a síntese de colágeno²⁶, em um tratamento tópico prolongado de ácido ascórbico pode resultar na ativação da síntese de fibroblastos e diminuir as cicatrizes causadas pela idade, principalmente na região peri-orbital²⁷. A vitamina C pode também agir sinergicamente com a vitamina E, aumentando sua potência por doar elétrons a essa e, dessa forma, reciclá-la para sua forma ativa (antioxidante)²⁸. Neste mesmo raciocínio, Akhtar²⁹ acrescenta que a vitamina C tem um importante papel na síntese da barreira lipídica do estrato córneo (ceramidas). Trommer³⁰ também contribui atribuindo a vitamina C a ação de inibição dos raios ultravioleta, na qual, a peroxidação lipídica do estrato córneo provocada por radiação UV foi mensurada e a ação antioxidante do ácido ascórbico inibitória desse processo foi detectada pelo desaparecimento de subprodutos por meio da espectroscopia de massa.

O grande desafio do uso tópico da vitamina C é en-

contrar uma base galênica estável após a mistura. O Ácido ascórbico é facilmente oxidado perdendo suas propriedades tornando-se irritante a pele.

Os antioxidantes tópicos empregados nos cosméticos devem ser absorvidos pela pele e liberados para o tecido-alvo na forma ativa³¹.

Com isso a indústria investiu bastante nos estudos de produtos antioxidantes a base da vitamina C, buscando aprimorar suas formulações, melhorar sua estabilidade e seu sensorial, já que este produto se mostrou bastante eficaz na utilização tópica contra o envelhecimento celular.

4. CONCLUSÃO

Atualmente a busca por propriedades antienvhecimento tem sido amplamente investigada, principalmente seu uso na inibição dos radicais livres, contribuindo significativamente para este fim. Somados ao efeito antienvhecimento, a vitamina C também, segundo os artigos investigados, possui ações anticarcinogênica quando associada a medicamentos citostáticos, auxilia nos tratamentos de cardiopatias, diminui os efeitos lesivos dos raios ultravioletas e a oxidação de tecidos em geral. No entanto, particularmente com relação a doenças crônicas, dentre elas as cardiopatias, a literatura destaca resultados controversos em estudos semelhantes e isto talvez seja atribuído a urgência na aquisição de resultados positivos.

Dessa forma, apesar da consagração do uso da vitamina C em suas mais variadas aplicações, considera-se que mais estudos devam ser feitos com o objetivo de se comprovar melhor seus benefícios, inclusive os relacionados aos tratamentos de cardiopatias.

REFERÊNCIAS

- [1] Silva WJM, Ferrari CKB. Metabolismo mitocondrial, radicais livres e envelhecimento. *Rev Geriatr Gerontol*, 2011; 14(3).
- [2] Couto MAL, Canniatti-Brazaca SG. Quantificação de vitamina C e capacidade antioxidante de variedades cítricas. *Cien. Tec. Alimentos*, 2010; 30(1):15-19.
- [3] Azulay MM, Filgueira LA, Mandarim-de-Lacerda AC, Cuzzi T, Perez AM. Vitamina C. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. Rio de Janeiro, 2003; 78(3):265-74.
- [4] Pompella A. Biochemistry and histochemistry of oxidant stress and lipid peroxidation. *International Journal of Vitamin and Nutrition Research*, 1997; 67(5):289-97.
- [5] Leite HP, & Sarni RS. Radicais livres, antioxidantes e nutrição. *Revista Brasileira de Nutrição Clínica*, 2003; 18(2):87-94.
- [6] Halliwell B, Gutteridge JMC. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods in Enzymology*, 1990; 186:1-85.
- [7] Ferreira ALA, Matsubara LS. Radicais Livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 1997; 43(1):61-68.
- [8] Eaton JW. Catalases and peroxidases and glutathione and hydrogen peroxide: mysteries of the bestiary (editorial; comment). *J Lab Clin Med* 1991; 118:3-4.
- [9] Hirata LL, Sato MEO, Santos CAM. Radicais livres e o envelhecimento cutâneo. *Acta farm. Bonaerense*, 2004; 23(3):418-24.
- [10] Córdova A, Navas FJ. Os radicais livres e o dano muscular produzido pelo exercício: papel dos antioxidantes. *Rev Bras Med Esporte*, 2000; 6(5).
- [11] Atoui AK, Mansouri A, Boskou G, Kefalas P, Barreiros ALBS, David JM, *et al.* Antioxidants and vitamins in cosmetics. *Clinics in Dermatology*, 2005; 19: 467-473.
- [12] Bianchi PLM, Antunes GML. Radicais Livres e os Principais Antioxidantes da Dieta. *Revista de Nutrição*, 1999; 12(2): 123-130.
- [13] Silva CRM, Naves MMV. Suplementação de vitaminas na prevenção de câncer. *Nutrire*, 2001; 14(2): 135-43.
- [14] Pauling L. Como viver mais e melhor: o que os médicos não dizem sobre sua saúde. 4º ed. São Paulo. Best Seller, 1988.
- [15] Guillard JC, Lequeu B. As vitaminas do nutriente ao medicamento. São Paulo: Santos, 1995; 375.
- [16] Aranha FQ, Barros ZF, Moura LSA, Gonçalves MCR, Barros JC, Metri JC, *et al.* O Papel da Vitamina C sobre as Alterações orgânicas no Idoso. *Rev Nutr, Campinas*, 2000; 13(2):89-97.
- [17] Padh H. Vitamin C: never insights into its biochemical functions. *Nutrition Reviews*, 1991; 49(3):65-70.
- [18] Anjo DFC. Alimentos funcionais em angiologia e cirurgia vascular. *J Vasc Br*, 2004; 3(2):145-54.
- [19] Rique ABR, Soares EA, Meirelles CM. Nutrição e exercício na prevenção e controle das doenças cardiovasculares. *Rev Bras Med*, 2002; 8(6):1-11.
- [20] Oliveira AC, Valentim IB, Goulart MOF, Silva CA, Bechara EJH, Trevisan MTS. Fontes vegetais naturais de antioxidantes. *Quim. Nova*, 2009; 32(3).
- [21] Cerqueira FM, Medeiros MHG, Augusto O. Antioxidantes dietéticos: controvérsias e perspectivas. *Quim. Nova*, 2007; 30(2):441-9.
- [22] Carr AC, Frei B. Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health effects in humans. *American*, 1999; 1086-1107.
- [23] Scotti L, Scotti MT, Cardoso C, Pauletti P, Castro-Gamboa I, Bolzani VS, *et al.* Modelagem molecular aplicada ao desenvolvimento de molécula com atividade antioxidante visando ao uso cosmético. *Rev Bras Ciên Farm*, 2007; 43(2).
- [24] Baumann L. *Dermatologia cosmética: Princípios e práticas*. Rio de Janeiro: Revinter, 2004.
- [25] Perricone N. The photoprotective and anti-inflammatory effects of topical ascorbylpalmitate. *Journal of Geriatric Dermatology*, 1993; 1:5-10.
- [26] Fuchs J. Potentials and limitations of the natural antioxidants RRR-alpha-tocopherol, L-ascorbic acid and beta-carotene in cutaneous photoprotection. *Free Rad. Biol. Med*, 1998; 25(7):848-873.
- [27] Lupo MP. Antioxidants and vitamins in cosmetics. *Clin. Dermatol*, 2001; 19(4):467-473.
- [28] Buchli L. Radicais livres e antioxidantes. *Cosmet. Toiletries, Ed. Port.*, São Paulo, 2002; 14(2):54-57.
- [29] Akhtar N, Yazan Y. Formulation and in-vivo evaluation of a cosmetic multiple emulsion containing vitamin C and wheat protein. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Science*,

2008; 21(1):45-50.

[30]Trommer H, Bottcher P, Hoentsch J, Wartewing S, Neubert RHH. Role of ascorbic acid in stratum corneum lipid models exposed to UV irradiation. *Pharm. Res*, 2002; 19(7):982-990.

[31]Fries AT, Frasson APZ. Avaliação da atividade antioxidantes de cosméticos anti-idade. *Rev. Contexto & Saúde*, 2010; 10(19).

