

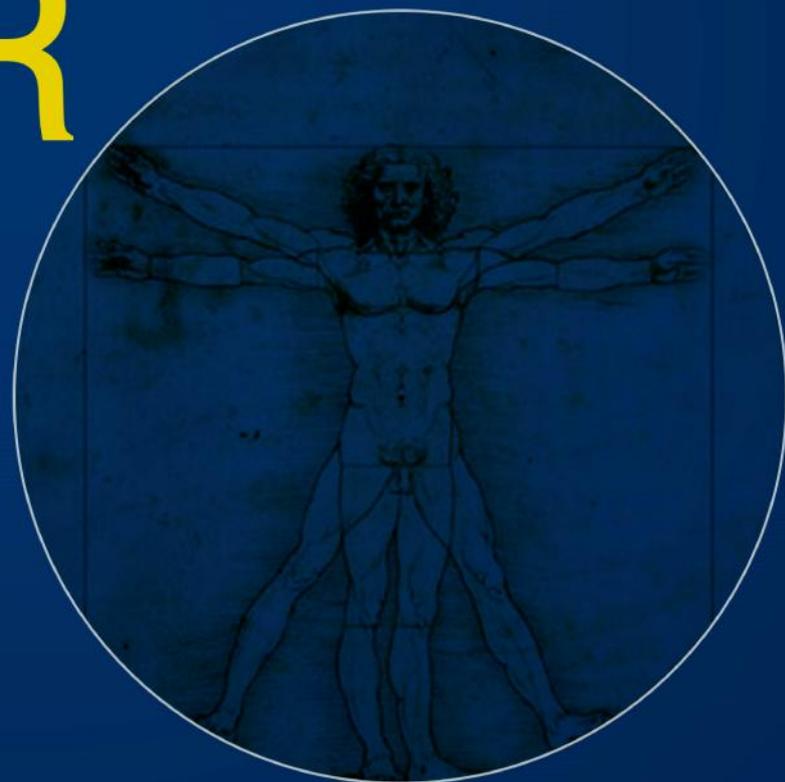
Online ISSN 2317-4404

BJSCR

11(4)

Junho / Agosto

2015



Título / Title: Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research
Título abreviado/ Short title: Braz. J. Surg. Clin. Res.
Sigla/Acronym: BJSCR
Editora / Publisher: Master Editora
Periodicidade / Periodicity: Trimestral / Quarterly
Indexação / Indexed: Latindex, Google Acadêmico, Bibliomed, DRJI, Periódicos CAPES e EBSCO host.

Início / Start: Dezembro, 2012/ Decembrer, 2012

Editor-Chefe / Editor-in-Chief: Prof. Dr. Mário dos Anjos Neto Filho [MS; Dr]

Conselho Editorial / Editorial Board

Prof. Dr. Antonio Marcos dos Anjos Neto: **Instituto do Rim de Maringá** – Maringá – PR – Brasil
 Prof. Dr. Luciano Tavares Ângelo Cintra: **UNESP** – Araçatuba – SP – Brasil
 Prof. Dr. Luiz Fernando Lolli: **UEM e UNINGÁ** – Maringá – PR – Brasil
 Prof. Dr. Paulo Rodrigo Stival Bittencourt: **UFTPR** – Medianeira – PR – Brasil
 Prof. Dr. Jefferson José de Carvalho Marion: **UFMS** – MS - Brasil
 Prof. Dr. Aissar Eduardo Nassif: **UNINGÁ** - Maringá – PR – Brasil
 Prof. Dr. Sérgio Spezzia: **UNIFESP** – São Paulo – SP – Brasil
 Prof. Dr. Romualdo José Ribeiro Gama: **IPEMCE** - São Paulo- SP
 Prof.ª MS. Rosana Amora Ascari: **UDESC** – Chapecó - SC
 Prof. Dr. Ricardo Radighieri Rascado: **UNIFAL** – Alfenas – MG
 Prof. Dr. Edmar Miyoshi – **UEPG**– Ponta Grossa – PR
 Prof.ª Dra. Tatiliana Geralda Bacelar Kashiwabara – **IMES** – Ipatinga – MG
 Prof.ª MSD. Thais Mageste Duque – **UNICAMP** – SP, **UNINGÁ** - PR
 Prof. Dr. Sérgio Spezzia – **UNIFESP** – SP

O periódico **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR** é uma publicação da **Master Editora** para divulgação de artigos científicos apenas em mídia eletrônica, indexada às bases de dados **Latindex, Google Acadêmico, Bibliomed, DRJI, Periódicos CAPES e EBSCO host**.

Todos os artigos publicados foram formalmente autorizados por seus autores e são de sua exclusiva responsabilidade. As opiniões emitidas pelos autores dos artigos publicados não necessariamente correspondem às opiniões da **Master Editora**, do periódico **BJSCR** e /ou de seu Conselho Editorial.

*The **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research - BJSCR** is an editorial product of **Master Publisher** aimed at disseminating scientific articles only in electronic media, indexed in **Latindex, Google Scholar, Bibliomed, DRJI, CAPES Periodicals and EBSCO host** databases.*

*All articles published were formally authorized by the authors and are your sole responsibility. The opinions expressed by the authors of the published articles do not necessarily correspond to the opinions of **Master Publisher, the BJSCR and/or its editorial board**.*

Prezado leitor,

*Disponibilizamos a décima primeira edição, volume quatro, do periódico **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR**.*

*A **Master Editora** e o **BJSCR** agradecem aos Autores que abrilhantam esta edição pela confiança depositada em nosso periódico. O **BJSCR** é um dos primeiros “Open Access Journal” do Brasil, representando a materialização dos elevados ideais da **Master Editora** acerca da divulgação ampla e irrestrita do conhecimento científico produzido pelas Ciências da Saúde e Biológicas.*

Aos autores de artigos científicos que se enquadram em nosso escopo, envie seus manuscritos para análise de nosso conselho editorial!

A décima segunda edição, volume um, estará disponível a partir do mês de Setembro de 2015!

Boa leitura!

Mário dos Anjos Neto Filho
Editor-Chefe BJSCR

Dear reader,

*We provide the eleventh edition, volume four, of the **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research - BJSCR**.*

*The **Master Publisher** and the **BJSCR** would like to thank the authors of this edition for the trust placed in our journal. The **BJSCR** is one of the early Open Access Journal of Brazil, representing the realization of the lofty ideals of the **Master Publisher** about the broad and unrestricted dissemination of scientific knowledge produced by the Health and Biological Sciences.*

Authors of scientific manuscripts that fit in the scope of BJSCR, send their manuscripts for consideration of our editorial board!

Our twelfth edition, volume one, will be available in September, 2015!

Happy reading!

Mário dos Anjos Neto Filho
Editor-in-Chief BJSCR



Estudos Originais**PREVALÊNCIA DOS SINTOMAS DE PROBLEMAS RESPIRATÓRIOS EM UM EDIFÍCIO ONDE NÃO HÁ MANUTENÇÃO PERIÓDICA DOS FILTROS DE ARES CONDICIONADOS: ESTUDO DE CASO NA CIDADE DE IPATINGA – MG**

ANA GABRIELA SAMPAIO DUARTE SILVA, ARILTON JANUÁRIO BACELAR JÚNIOR, DANIELE NOVAIS ANTUNES, LETÍCIA FRANÇA FIUZA BACELAR, MURILIANA COSTA DUTRA; THAÍSE DE PAULA MARQUES

05

Relato de Caso – Medicina**ESCLEROTERAPIA POR LUZ INTENSA PULSADA E RADIOFREQUENCIA (E-LIGHT) EM TELANGIECTASIAS E VEIAS RETICULARES**

ELIANE DE FÁTIMA FREITAS, ROMUALDO GAMA

14

Relato de Caso - Odontologia**FIBRODISPLASIA OSSIFICANTE PROGRESSIVA EM ADOLESCENTE – RELATO DE CASO**

SÉRGIO SPEZZIA, ROSA MARIA EID WEILER, KÁTIA MARIA SCIGLIANO MIQUEL LAMELO, MARIA ROSÂNGELA JAHN, PATRICIA OCTAVIO DE OLIVEIRA, LIGIA COUTINHO PORTO, STELLA MARIA CODA PINTO ALVES CAMPOS VIEIRA, MARIA SYLVIA DE SOUZA VITALLE

17

REABILITAÇÃO NEUROCLUSAL COMO TRATAMENTO DA MORDIDA CRUZADA POSTERIOR: RELATO DE CASO

ARTÊNIO JOSÉ ISPER GARBIN, BRUNO WAKAYAMA, TÂNIA ADAS SALIBA ROVIDA, CLÉA ADAS SALIBA GARBIN

21

CISTO ODONTOGÊNICO ORTOCERATINIZADO: RELATO DE CASO E REVISÃO DOS ASPECTOS CLÍNICOS, RADIOGRÁFICOS, HISTOPATOLÓGICOS E TERAPÊUTICOS

LUIZ ARTHUR BARBOSA DA SILVA, ANTONIO DIONÍZIO DE ALBUQUERQUE NETO, VÂNIO SANTOS COSTA, RICARDO VIANA BESSA-NOGUEIRA, JOSÉ DE AMORIM LISBOA NETO

25

Atualização**FIBROSE CÍSTICA: ASPECTOS GENÉTICOS, CLÍNICOS E DIAGNÓSTICOS**

INGRID LACERDA PESSOA, FELIPE QUEIROGA SARMENTO GUERRA, CAMILLA PINHEIRO DE MENEZES, GREGÓRIO FERNANDES GONÇALVES

30

QUALIDADE DE VIDA EM PORTADORES DE ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO: UMA REVISÃO DA LITERATURAVANDERSON MIGUEL DA COSTA, KARINA ALONSO BERNARDI DA COSTA, MARCOS FRANCISCO PEREIRA LOBRIGATTE, RAPHAEL RICARDO DE OLIVEIRA⁴, ALESSANDRO ARAÚJO FALCHEMBAK, ANDRÉ LUIZ PERIN VILLELA DE ANDRADE, LÍGIA MARQUES VIEIRA, ANDERSON BARBOSA BATISTA, ALTEMAR BOEIRA DE ARAÚJO

37

EVENTOS MUSCULARES ADVERSOS EM USUÁRIOS DE SINVASTATINA: UMA REVISÃO FARMACOEPIDEMIOLÓGICA

MARCOS FRANCISCO PEREIRA LOBRIGATTE, VANDERSON MIGUEL DA COSTA, EMANNUEL ORQUIDES PEREIRA LOBRIGATTE, RAPHAEL RICARDO DE OLIVEIRA, LÍGIA MARQUES VIEIRA, WANDERLISTER DUQUE TAVARES

42

UTILIZAÇÃO DO PLASMA RICO EM PLAQUETAS (PRP) NA RECUPERAÇÃO DE TECIDOS ÓSSEOS

DAYANE ADENIR SHIZUKO TAKATA RIBEIRO, CLÉVERSON DE OLIVEIRA E SILVA, FABIANO CARLOS MARSON, ROMUALDO JOSÉ RIBEIRO GAMA, MÁRIO DOS ANJOS NETO FILHO

48

SUCCINIL E α -CETOGLUTARATO: APLICABILIDADE ATRAVÉS DAS REAÇÕES CATAPLERÓTICAS DO CICLO DE KREBS

GUSTAVO GONÇALVES SILVA, ARILTON JANUÁRIO BACELAR JÚNIOR

53

INTOLERÂNCIA A LACTOSE E GALACTOSEMIA: IMPORTÂNCIA DOS PROCESSOS METABÓLICOS

GUSTAVO GONÇALVES SILVA, LEONARDO DE ARAÚJO LOPES

57

PREVALÊNCIA DOS SINTOMAS DE PROBLEMAS RESPIRATÓRIOS EM UM EDIFÍCIO ONDE NÃO HÁ MANUTENÇÃO PERIÓDICA DOS FILTROS DE ARES CONDICIONADOS: ESTUDO DE CASO NA CIDADE DE IPATINGA – MG

PREVALENCE OF RESPIRATORY SYMPTOMS OF PROBLEMS IN A BUILDING WHERE THERE'S PERIODIC MAINTENANCE OF CONDITIONED ARES FILTERS: A CASE STUDY IN IPATINGA CITY - MG

ANA GABRIELA SAMPAIO DUARTE SILVA¹, ARILTON JANUÁRIO BACELAR JÚNIOR², DANIELE NOVAIS ANTUNES^{3*}, LETÍCIA FRANÇA FIUZA BACELAR⁴, MURILIANA COSTA DUTRA⁵; THAÍSE DE PAULA MARQUES⁶

1. Acadêmica do Curso de Graduação em Biomedicina da Faculdade Única de Ipatinga – M.G; 2. Professor do curso de Biomedicina e coordenador do curso de Farmácia da Faculdade Única de Ipatinga; 3. Biomédica, pós-graduada em Microbiologia pela UFMG, docente do Curso de Graduação em Biomedicina da Faculdade Única de Ipatinga – MG; 4. Professora Mestre do curso de Biomedicina e coordenadora do curso de Enfermagem da Faculdade Única de Ipatinga –MG; 5. Acadêmica do Curso de Graduação em Biomedicina da Faculdade Única de Ipatinga – MG; 6. Acadêmica do Curso de Graduação em Biomedicina da Faculdade Única de Ipatinga – MG

* Rua José Augusto Machado, 23, Belvedere, Coronel Fabriciano, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35170- 000. antunesnd@gmail.com

Recebido em 25/06/2015. Aceito para publicação em 03/07/2015

RESUMO

É inegável que o surgimento do ar condicionado veio proporcionar maior conforto as pessoas, porém, trouxe consigo alguns problemas associados à saúde, como por exemplo, irritação nasal e ocular, fadiga, garganta seca, entre outros. A não realização da manutenção periódica e da higienização dos filtros dos condicionadores de ar, são fatores que favorecem a instalação de microrganismos, devido a criação de um ambiente adequado para sua proliferação. Essa afirmação é comprovada pela literatura, que descreve que metade dos locais fechados com climatizadores geralmente possui ar de má qualidade. A partir destas informações, a pesquisa apresenta os resultados sobre a contaminação microbiana dos filtros de ares condicionados instalados em um edifício com funcionamento de escritórios na cidade de Ipatinga, em que não há periodicidade quanto a limpeza e troca dos mesmos, e constitui na identificação dos principais microrganismos presentes nos filtros de ares condicionados do local, além de expor o risco potencial à saúde dos usuários que permanecem por longos períodos em ambientes dotados desses sistemas de ar. Todos esses prejuízos à saúde podem ser atribuídos à má higienização dos climatizadores, valendo ressaltar a importância dos cuidados com a troca e correta limpeza dos filtros de ares condicionados dos escritórios.

PALAVRAS-CHAVE: Ar condicionado, manutenção, microorganismos, saúde.

ABSTRACT

It is undeniable that the rise of air conditioning has provided more comfort to people, however, it has brought some problems related to

health, such as nasal and eye irritation, fatigue, dry throat, among others. Failure to perform periodic maintenance and cleaning of the filters air conditioners, are some factors that helps the installation of micro-organisms due to creating a suitable environment for their proliferation. This research can be proven in the literature, which describes that some of the environment with air conditioners, usually have poor air quality. From this information, the research presents the results of a survey of microbial contamination of air conditioned filters installed in a building offices operating in the city of Ipatinga, where is not periodicity as cleaning and replacement of filters air. The survey is also to identify the main microorganisms present in the air conditioned filters, besides exposing the potential health risks to whom when stay for long periods in the environments with these air systems. All of these health hazards can be attributed to the poor cleaning of filters air so it is worth emphasizing the importance of correct maintenance in the offices air conditioner filters.

KEYWORDS: Air conditioned, maintenance, microorganisms, health.

1. INTRODUÇÃO

O surgimento do ar condicionado ocorreu em 1902 pelo engenheiro norte-americano Willis Carrier, porém, o aparelho passou a ser utilizado apenas em 1914, proporcionando maior conforto térmico para as pessoas que faziam o uso deste¹. Em regiões de climas quentes, o uso de ar condicionado tornou-se fundamental em diversos locais, tanto em residências, ambientes de trabalho e até de estudo².

O objetivo de grande parte dos projetos arquitetônicos sempre foi único: fornecer aos usuários um ambiente apropriado e agradável dentro dos edifícios, porém, esses locais totalmente fechados diminuem as taxas de troca de ar, causando o aumento da concentração dos poluentes biológicos e dos não biológicos no ar interno³. A renovação do ar se torna insatisfatória, tornando-o viciado, pois ele acaba-se movimentando de forma cíclica, facilitando assim o crescimento de microrganismos e oferecendo risco à saúde dos usuários⁴.

Antes da década de 70, os problemas de saúde relacionados com a poluição do ar de ambientes interiores chamavam pouca atenção da comunidade científica. O interesse por este assunto tem crescido nos últimos anos, uma vez que as pessoas têm passado a maior parte do seu tempo em ambientes fechados⁵.

A Qualidade do Ar Interno (QAI) gerou grande preocupação, principalmente após o início da construção dos edifícios selados, esses edifícios são conhecidos por não possuírem ventilação natural⁶. O objetivo inicial na construção desses edifícios era melhorar o controle de ruídos e a climatização, no entanto, acabou acarretando problemas de saúde relacionados à qualidade do ar⁷. Esses problemas ocorrem devido aos poluentes produzidos dentro dos edifícios, como por exemplo, o dióxido de carbono, monóxido de carbono, amônia e nitrogênio, oriundos de materiais de construção, materiais de limpeza, mofo, entre outros, além das atividades comuns realizadas pelos próprios ocupantes, como a transpiração, respiração, o ato de fumar e o transporte de microrganismos⁸. Em detrimento aos edifícios selados, no decorrer da década de 70, passaram a ser relatadas por trabalhadores de centenas de edifícios modernos dos Estados Unidos e da Europa as primeiras queixas referentes à saúde, como dor de cabeça, irritação nos olhos, coriza, irritação ou dor de garganta, fadiga, letargia e dificuldade para manter a concentração no trabalho⁹. A partir dessas queixas, em 1983 foi descrita pela Organização Mundial de Saúde (OMS) a Síndrome do Edifício Doente (SED), como uma alta prevalência dos sintomas em ocupantes desses ambientes¹.

Diante da exposição frequente a um local fechado, os indivíduos costumam apresentar alguns tipos de reações que podem ser divididas em três categorias. A primeira e mais comum é o desconforto térmico, sensação de ressecamento do ar, a má ventilação e a presença de odores desagradáveis. A segunda categoria envolve doenças associadas a fatores específicos do ambiente interno com presença de agentes identificáveis, como doenças infecciosas, imunológicas ou alérgicas, podendo resultar em pneumonia de hipersensibilidade, asma relacionada a edificações e legionelose¹⁰. A pneumonia de hipersensibilidade também conhecida como alveolite alérgica ex-

trínseca, que consiste em um problema de origem imunológica causado por sucessivas inalações de poeiras orgânicas ou substâncias químicas¹¹. A asma relacionada a edificações é caracterizada por uma reação inflamatória pulmonar na qual ocorre uma resposta inflamatória exacerbada devido a colonização fúngica do pulmão, sendo o patógeno mais comum o *Aspergillus fumigatus*, presente em 90% dos casos¹². Por fim a legionelose, que de todas as doenças, tem o agente biológico mais preocupante, a bactéria do gênero *Legionella*, causadora de uma doença do trato respiratório, conhecida como legionelose ou doença do legionário, a qual pode ser atribuída a pneumonia aguda apresentando sintomas de febre alta, calafrios, tosse seca, diarreia e dores de cabeça. Estudos recentes mostram que a bactéria do gênero *Legionella* tem sido encontrada frequentemente em sistemas de refrigeração de ar e umidificadores¹³. Um dos casos mais emblemáticos sobre esse tema ocorreu em 1976 em uma convenção da Legião Americana que foi realizada no "Bellevue Stradford Hotel" no estado da Filadélfia nos Estados Unidos, onde ocorreu o primeiro caso grave de infecção por *Legionella pneumophila* causando 182 casos de pneumonia e 29 mortes¹⁴.

Na última categoria podem ser relatados sintomas de causas desconhecidas, mais com provável relação com a qualidade interna do ar do ambiente onde trabalham ou residem, como sintomas oculares, cutâneos e de vias aéreas superiores, esses sintomas incluem olhos lacrimajantes, ressecamento da pele e deficiência respiratória, além de cefaleia e fadiga. Para descrever esses sintomas inespecíficos tem-se utilizado o termo Síndrome do Edifício Doente¹⁰.

Um edifício que possui a SED não provoca doenças, ele colabora no sentido de agravar males de pessoas predispostas ou de provocar um estado transitório em algumas pessoas. Uma pessoa asmática, por exemplo, ao entrar em um edifício doente, provavelmente sentirá uma irritação no sistema respiratório enquanto permanecer no local¹⁴. Esses sintomas geralmente são mais fortes quando a pessoa está dentro do edifício e tendem a diminuir ou desaparecer quando não está mais no local climatizado¹⁵.

Diferentemente de um outro problema que surgiu em decorrência da má qualidade do ar interno, a Doença do Ambiente Interno (DAI), pode provocar doenças tais como: asma, infecções bacterianas, virais ou por fungos. Estas doenças estão diretamente relacionadas às condições do edifício¹⁴.

A maioria dos locais fechados como escolas, empresas, cinemas e hospitais possuem ar de má qualidade, isso se dá principalmente pela má higienização dos aparelhos de ar condicionado e a falta de controle sobre possíveis fontes de contaminação⁷.

Para melhorar a pureza do ar interno é utilizado o sistema de filtros, porém quando ele é acoplado ao ar

condicionado e não recebe a devida manutenção, referentes a trocas e limpeza, podem se tornar um proliferador de uma ampla variedade de microrganismos⁹.

A resolução da ANVISA nº 9, de 16 de janeiro de 2003¹⁶, que tem por objetivo diminuir o risco potencial à saúde dos usuários que permanecem por tempo prolongado em ambientes dotados de ar condicionado, ressalta que nas unidades filtrantes a limpeza deve ser realizada mensalmente. Já quando o filtro é descartável, este pode ser utilizado até sua obliteração, e em ambos os casos, o tempo máximo de uso é de três meses.

Os principais contaminantes biológicos de ambientes climatizados são as bactérias, os fungos e os vírus⁴. Entretanto, também podem ser citados os ácaros, pólen, traças, pêlos e fezes de animais. As bactérias e os fungos são mais frequentemente associados aos biocontaminantes e as queixas relacionadas à qualidade do ar de interiores. As bactérias comumente isoladas são bactérias dos gêneros *Staphylococcus* sp. e *Micrococcus* sp. e, entre os fungos, destacam-se os do gênero *Penicillium* sp. *Aspergillus* sp. e *Cladosporium* sp.¹⁷. O vírus influenza e o sincicial respiratório também são encontrados em ambiente interno climatizado¹, esses são responsáveis por infecções respiratórias agudas¹⁸.

O *Staphylococcus* sp., segundo a ANVISA (2004)¹⁹, é o agente etiológico de uma série de infecções, desde infecções de tecidos ósseos até a pele. Já o fungo *Aspergillus* sp. que dentre os fungos mais isolados é o único de interesse clínico, aparece como um agente oportunista, podendo causar alergias e infecções, além de sintomas agressivos como febre, perda de peso, expectoração abundante e até o desenvolvimento de asma⁴.

Comumente as principais doenças associadas aos poluentes biológicos são a febre do umidificador que se desenvolve a partir de exposições as toxinas de bactérias gram-negativas, principalmente daqueles que crescem no sistema de ventilação dos edifícios. A asma brônquica que está associada à inalação de aerossol biológico. Já a pneumonite alérgica, alveolite extrínseca e pneumonia podem estar associadas a bactérias como *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Legionella* e *Haemophilus influenzae*, vírus e alguns tipos de fungos⁷.

Diversos estudos têm apontado que diferentes espécies de ácaros também podem estar presentes em ambientes fechados que possuem climatizadores. A nível nacional os piroglífidos predominam, destacam-se o *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* e o *Euroglyphus maynei*. Nas áreas tropicais como no Brasil e na Flórida, o ácaro mais comum é a *Blomia tropicalis*¹⁰. No estudo de características clínicas de pacientes alérgicos, o principal alérgeno que sensibilizam os pacientes com rinite foram os ácaros da poeira domiciliar²⁰. Os ácaros se distinguem dos fungos, bactérias e vírus, eles são artrópodes incluídos na ordem dos Aracnídeos²¹.

Sousa *et al.* (2011)⁴, isolou em um consultório odontológico com climatizador as bactérias dos gêneros: *Staphylococcus*, *Escherichia*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus*, *Streptococcus*, *Legionella* e *Bacillus*.

Em um estudo realizado nos climatizadores de 30 residências do município de Ubiratã, localizado no estado do Paraná, foram identificados nos filtros de ar que não eram limpos com frequência o crescimento elevado de microrganismos como bactérias *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e fungos que apesar de presentes, não foram identificados²².

Novamente o *Staphylococcus aureus* aparece, dessa vez em 100% das amostras analisadas, seguidas do *Staphylococcus* coagulase negativa que se encontra em 88,2% das amostras e a *Escherichia coli* em 78,4% em uma pesquisa realizada em uma instituição de ensino superior em Itumbiara – Goiás que analisou a qualidade do ar interno²³.

Observa-se então, a importância da manutenção dos sistemas de ventilação mecânica, os edifícios podem ser fontes de riscos à saúde de seus ocupantes, trazendo doenças por transmissão aérea⁹.

E foi dessa grande importância da limpeza e troca dos filtros de ares condicionados, que surgiu o interesse por essa pesquisa. O presente trabalho tem por objetivo conduzir a análise dos filtros de ares condicionados instalados no edifício selecionado, que tem como característica a não periodicidade da troca e limpeza desses. Objetiva-se, ainda, a realizar a identificação dos principais microrganismos causais de doenças respiratórias que podem estar sendo causados por essa falta de manutenção dos filtros, além de avaliar, através de um questionário específico os frequentes sintomas que os ocupantes do local têm sentido que podem estar relacionados a Síndrome do Edifício Doente.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Foi selecionado um edifício localizado na cidade de Ipatinga - MG em uma avenida do bairro Cidade Nobre. Para padronização da pesquisa, no prédio há funcionamento apenas de escritórios, e não há periodicidade na limpeza e troca de filtros de ares condicionados. O edifício é composto por cinco andares, distribuídos da seguinte forma: o 1º andar possui cinco salas, cada sala deste andar possui um ar condicionado. O 2º andar possui seis salas, cada sala com um ar condicionado. No 3º há cinco salas, a primeira sala possui um ar condicionado, a segunda sala possui dois, a terceira e a quarta apenas um. O 4º andar tem duas salas, cada uma com um ar condicionado. No 5º e último andar há três salas, cada uma com um ar condicionado. Totalizando assim, 24 ares condicionados.

A coleta foi realizada no período de 18 a 21/05, sempre na parte da manhã, em horários em que as salas es-

tavam sendo utilizadas e o aparelho de ar condicionado estava ligado. Para padronização, foi realizada a coleta das amostras de um ar condicionado por sala, portanto, considerando o universo de 24 ares condicionados, 21 aparelhos foram escolhidos para análise. Os ares condicionados estão instalados na parede a aproximadamente 1,5m.

Realizou-se a coleta de cinco condicionadores por dia, durante o período de 3 dias. No quarto e último dia, foram realizadas a coleta de 6 amostras. A identificação bacteriológica do material coletado foi totalmente terceirizada. O laboratório responsável pela análise das amostras é o laboratório Vila Rica, localizado na avenida Japão, nº 259, bairro Cariru, na cidade de Ipatinga - MG. Cada amostra foi identificada com o número do andar, a fim de estabelecer a relação dos resultados encontrados, sendo encaminhadas diariamente ao laboratório de apoio. As coletas para análise de contaminação dos filtros de ares condicionados foram realizadas com *swabs* esterilizados, contendo meio de transporte Cary Blair em um centímetro quadrado de superfície de cada um dos filtros dos aparelhos. Os *swabs* antes da coleta foram umedecidos em solução salina estéril para melhor fixação e apreensão do material.

O laboratório de apoio é responsável por produzir os meios de cultura utilizados para a identificação microbiológica das amostras. São realizados teste de esterilidade e viabilidade a cada produção, sendo que no teste de esterilidade, os meios produzidos são incubados em estufas calibradas a 37°C por 24 horas, a fim de se observar se houve crescimento bacteriano. No teste de viabilidade são testadas cepas padrão ATCC, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923.

Já as análises de fungos foram realizadas no laboratório de microbiologia da Faculdade Única. A coleta foi realizada em tubos contendo o meio ágar Sabouraud e procedeu-se da seguinte forma: os tubos foram expostos próximo ao ar condicionado de cada sala por um período de 15 minutos e em seguida encaminhados ao laboratório da faculdade. Para isolamento de fungos, foi utilizada a norma técnica 001, descrita pela ANVISA (2003) na Resolução nº 9¹⁶, que tem por objetivo pesquisa, monitoramento e controle ambiental da possível colonização, multiplicação e disseminação de fungos em ar ambiental interior. O crescimento dos fungos ocorreu por 7 dias a 25°C, após isso, foi realizada a técnica do microcultivo em lâminas de acordo com o manual da ANVISA (2004)¹⁹, para melhor visualização de suas estruturas micromorfológicas. A identificação foi realizada em gênero e quando possível em espécie.

Para maiores informações, foi realizado um levantamento sobre a manutenção dos ares condicionados ali instalados. Além desse levantamento, foi aplicado um

questionário (Tabela 1) para relatar a presença de alguns sintomas que os ocupantes do local sentem com frequência ou já sentiram e que podem estar relacionados a Síndrome do Edifício Doente.

Tabela 1. Modelo de questionário aplicado nos funcionários do edifício.

Sexo: (F) (M) Idade: _____
 Há quanto tempo trabalha nesse local? _____
 Qual seu horário de trabalho? _____
Quando está no local de trabalho costuma sentir os sintomas abaixo?
 Dor de cabeça: sempre () as vezes () nunca ()
 Garganta seca: sempre () as vezes () nunca ()
 Irritação nasal: sempre () as vezes () nunca ()
 Irritação/ ardor nos olhos: sempre () as vezes () nunca ()
 Fadiga: sempre () as vezes () nunca ()
 Febre: sempre () as vezes () nunca ()
 Tontura: sempre () as vezes () nunca ()
 Falta de ar: sempre () as vezes () nunca ()
 Ressecamento da pele: sempre () as vezes () nunca ()
 Dificuldade para manter a concentração no trabalho: sempre () as vezes () nunca ()
Tem observado os problemas abaixo com frequência?
 Gripe: sim () não ()
 Resfriado: sim () não ()
 Tosse seca: sim () não ()
 Dor de garganta: sim () não ()

3. RESULTADOS

Os resultados das análises bacteriológicas demonstram que apenas as salas do 4º andar, não apresentaram crescimento para *Staphylococcus* sp., *Streptococcus* sp. e Enterobactérias. Entre as demais salas, ao menos uma apresentaram contaminação dos filtros. Já o 2º andar do edifício, todos os aparelhos de todas as salas que foram submetidos à pesquisa apresentaram contaminação microbiana.

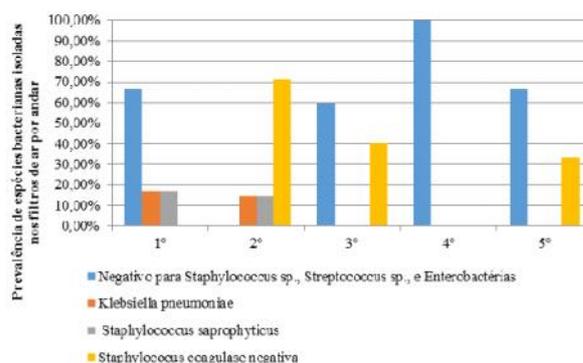
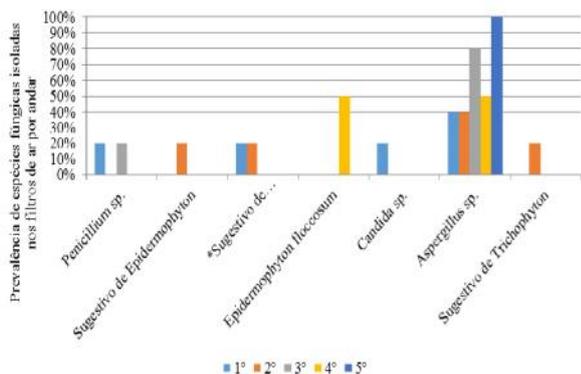


Figura 1: Relação do número de espécies bacterianas isoladas por andar do edifício.

A Figura 1 apresenta a ocorrência de bactérias identificada nas amostras. No total de 21 amostras, 11 (aproximadamente 53%) apresentou crescimento negativo para *Staphylococcus* sp., *Streptococcus* sp. e Enterobactérias e demonstra a relação do número de espécies bacterianas isoladas dos filtros dos condicionadores de ar por andar do edifício. Foram identificadas 3 bactérias patogênicas diferentes. A bactéria identificada que apresentou maior prevalência foi o *Staphylococcus* coagulase negativa, com 8 ocorrências no total.

No caso específico desta pesquisa, e por se tratar de um laboratório de análises clínicas que não fornece uma identificação mais elaborada, não foi possível identificar algumas bactérias como, por exemplo, a *Legionella*. Porém, não pode ser descartada a possibilidade, uma vez que altas temperaturas e baixa umidade quando associada a falta de limpeza dos aparelhos de ares condicionados, favorecem aparecimento desse e de vários outros microorganismos.

Na análise de fungos, foram consideradas apenas 19 amostras, pois 2 amostras foram consideradas insuficientes para identificação. Ao total da análise, foram encontradas 5 espécies diferentes de fungos, conforme ilustra a Figura 2 e demonstra a relação do número de espécies fúngicas isoladas dos filtros dos condicionadores de ar por andar do edifício. Em um universo de 19 amostras, todas as amostras identificadas apresentaram crescimento fúngico, com maior frequência o *Aspergillus* sp. que apresentou crescimento em 11 amostras. O gênero *Aspergillus* compreende um grupo de fungos anemófilos, pois são dispersos através do ar atmosférico na forma de esporos.



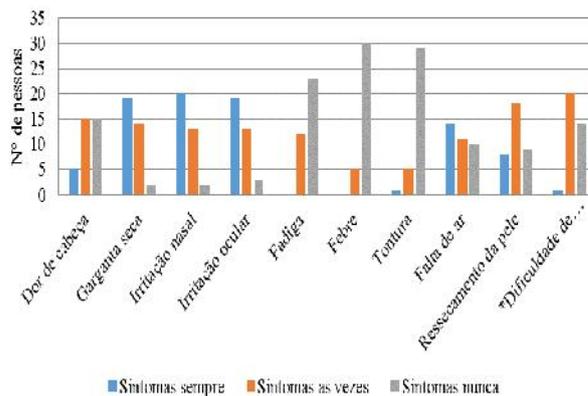
*Sugestivo de *Epidermophyton floccosum*

Figura 2: Relação do número de espécies fúngicas isoladas por andar do edifício.

Todos os aparelhos instalados nas empresas possuíam mais de 1 ano de uso, em nenhum deles havia sido realizada a troca dos filtros de ares condicionados, apenas uma auxiliar de serviços gerais efetuava a limpeza superficial do aparelho esporadicamente, sem uma periodicidade correta. Outro fato importante, é que os ares condicionados permanecem ligados somente no horário de fun-

cionamento dos escritórios, de 08:00 às 18:00 horas, no período de segunda à sexta-feira. Aos finais de semana, as salas permanecem com as portas e janelas fechadas.

No edifício há um total de 35 funcionários. Em resposta ao questionário aplicado, obtemos as seguintes informações: no geral, todos os funcionários têm sentido sempre sintomas como garganta seca, irritação nasal e irritação ocular, e com frequência tem sentido também dores de cabeça, ressecamento da pele e dificuldade de manter a concentração no trabalho, conforme ilustrado na Figura 3.



*Dificuldade de manter concentração no trabalho.

Figura 3: Sintomas frequentes.

Verifica-se, ainda, que mais de 70% dos entrevistados tem observado com frequência resfriado e tosse seca, de acordo com a Figura 4.

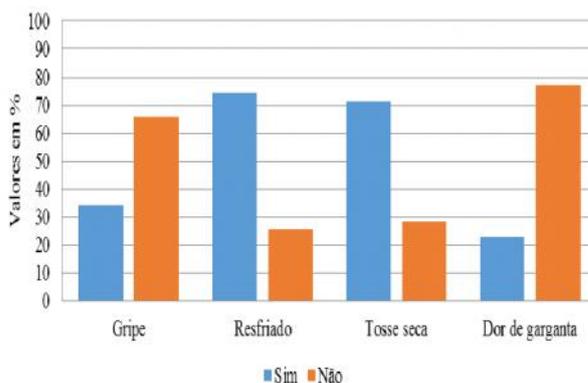


Figura 4: Problemas frequentes.

4. DISCUSSÃO

Os resultados obtidos confirmam a contaminação dos filtros de ares condicionados instalados no edifício. Como demonstrou a Figura 1, em algumas salas do edifício e o 4º andar apresentou crescimento negativo para *Staphylococcus* sp., *Streptococcus* sp., e Enterobactérias.

Porém, convém dizer que vários outros tipos de contaminação podem existir fora do âmbito dessa pesquisa, seja de origem biológica (vírus, protozoários, pólen, etc.) ou química.

A bactéria mais isolada nas amostras de ares condicionados foi o *Staphylococcus* sp. que, apesar de ser encontrado na flora microbiana humana, quando o organismo do indivíduo apresenta uma situação de desequilíbrio podem ser bactérias patogênicas, responsáveis por diversos tipos de infecções²⁴. Por fazer parte da flora microbiana, o *Staphylococcus* sp. reside no trato respiratório superior ou pele. Eles são resistentes a dessecação, sendo facilmente disseminados pelas partículas de poeira presentes no ar e nas superfícies²⁵. Podem provocar doenças como por exemplo, pneumonia, meningite, além de doenças de pele²⁶.

Essas doenças de pele, ocorre devido as toxinas produzidas pelo *Staphylococcus* sp., podendo levar a necrose epidérmica. Esse tipo de infecção pode atingir desde regiões superficiais até os tecidos mais profundos, sendo o *Staphylococcus aureus* o agente mais comum. Em indivíduos saudáveis, a pele normal é colonizada por aproximadamente 8 a 10 espécies de *Staphylococcus* sp.²⁷.

Outro achado importante foi o *Staphylococcus* coagulase negativa, bactérias que são comuns como contaminantes por colonizar a pele²⁴. Um estudo sobre a suscetibilidade antimicrobiana *in vitro* dos *Staphylococcus* coagulase negativa em infecções oculares, demonstra que essa é uma bactéria causadora de diversos casos de conjuntivite. Essas infecções bacterianas correm riscos de evoluir e trazer graves consequências para a visão²⁸. Já o *Staphylococcus saprophyticus*, está relacionada a infecções de trato urinário²⁵. A espécie *Klebsiella pneumoniae* também constitui um caráter oportunista, e ocasiona uma forma grave de pneumonia em humanos²⁹.

Dos fungos encontrados, o *Trichophyton* sp. e *Epidermophyton* sp., são classificados como fungos dermatófitos, que atacam a pele, o cabelo e as unhas³⁰. Os dermatófitos são organismos dispersos no ambiente em que vivemos, podendo ser facilmente isolados em pessoas, animais e superfície terrestre³¹.

Além das infecções superficiais, os dermatófitos podem também causar infecções cutâneas, essas por consequência, causam alterações patológicas no indivíduo, respostas imunológicas celulares em que, a intensidade da resposta pode estar diretamente associada com o estado imunológico do paciente acometido, a profissão, perturbações circulatórias periféricas, clima e com a espécie do fungo causador.

Leveduras do gênero *Candida*, podem ser encontradas no solo, alimentos, água, fazendo parte da microbiota de homens e animais. São microrganismos comensais, que habitam primariamente o trato gastrointestinal, fazendo parte também da microbiota vaginal, da uretra e dos pulmões. Entretanto, essas mesmas leveduras podem se

tornar patogênicas, caso ocorra um desequilíbrio em sua relação com o hospedeiro, por isso são consideradas oportunistas. Esse microrganismo degrada proteínas e carboidratos para obterem fonte de carbono e nitrogênio, elementos essenciais para seu desenvolvimento³³. Podem desenvolver infecções de pele e mucosas em pacientes saudáveis, mais em contrapartida, também podem ser responsáveis por graves infecções em pacientes imunocomprometidos³⁴.

Os fungos do gênero *Aspergillus* e *Penicillium* são fungos colonizadores de superfícies e ambientes internos. Ambos são alergênicos para humanos³⁵. O *Aspergillus* sp. é um fungo de distribuição universal na natureza, cuja fonte de contágio mais comum é a via aérea. Esta espécie pode causar doenças nos humanos dependendo do estado imune do hospedeiro. O isolamento desse fungo em secreções respiratórias de hospedeiros normais geralmente reflete colonização, e não infecção. Em indivíduos atópicos, o *Aspergillus* sp. pode causar rinite alérgica, asma, pneumonite por hipersensibilidade e aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA). Em indivíduos imunocomprometidos, alguns conídios germinam no pulmão em forma de hifas, a forma invasiva do fungo, o que causa infecção angioinvasiva grave e frequentemente fatal chamada aspergilose pulmonar invasiva³⁵ (API).

A presença de microrganismos nos filtros de ares condicionados instalados no edifício como *Staphylococcus* coagulase negativa, *Klebsiella pneumoniae* e o *Aspergillus* sp., indicou uma situação de potencial risco para saúde dos ocupantes. Entretanto não se pode afirmar que tais agentes possam estar reduzindo significativamente a qualidade interna no edifício, muito menos que esses agentes possam estar ocasionando condições de enfermidades em seus ocupantes.

Ademais, principalmente no caso de microrganismos oportunistas, como os encontrados, o desenvolvimento de alguma enfermidade depende diretamente das características de cada indivíduo, tais como: resistência, condição inicial de saúde, grau de exposição, idade, predisposição, etc.

O que de fato pode-se notar, é a alta incidência dos sintomas relacionados no questionário aplicado, principalmente no quesito irritação nasal, ocular, garganta seca e ressecamento da pele, sintomas reconhecidamente associados a contaminação do ar interno, o que revela grande relação com a Síndrome do Edifício Doente. Confirmando a bibliografia, na qual esses sintomas de prováveis causas desconhecidas vem trazendo grande desconforto aos usuários de locais climatizados

A alta contaminação dos filtros de ares condicionados do edifício analisado já era esperada, uma vez que o local não cumpre o procedimento estabelecido pela ANVISA (2003)¹⁶ resolução nº 9, onde diz que deve proceder a limpeza dos filtros de ar mensalmente, e a troca não pode ultrapassar três meses.

Essa mesma resolução estabelece medidas de correção para ambientes interiores no caso de presença de bactérias e fungos. Quando houver presença de bactérias deve-se realizar limpeza e conservação das torres de resfriamento, higienizar os reservatórios e bandejas de condensador ou manter tratamento contínuo para eliminar as infiltrações, além de higienizar as superfícies. Já para fungos, as medidas são, corrigir a umidade ambiental, manter sobre controle rígido vazamentos, infiltrações e condensação de água, higienizar os ambientes e componentes do sistema de climatização ou manter o tratamento contínuo para eliminar as fontes, eliminar materiais porosos contaminados, eliminar e restringir vasos de plantas com cultivo de terra, ou substituir pelo cultivo em água (hidroponia), utilizar filtros G1 na renovação do ar externo.

5. CONCLUSÃO

O trabalho demonstrou a situação de um edifício com 5 escritórios onde não há periodicidade de manutenção dos ares condicionados, na cidade de Ipatinga. Em laboratórios, foi possível identificar nas 21 amostras coletadas diversos tipos de microrganismos. Esses resultados confirmam a realidade vivida pelos ocupantes do edifício, uma vez que de acordo com o questionário aplicado, tem se observado grande incidência de sintomas associados a problemas de baixa qualidade do ar interior.

A resolução nº 9 da ANVISA (2003)¹⁶, esclarece que um ambiente climatizado aceitável, deve ser livre de contaminantes em concentrações potencialmente perigosas a saúde dos ocupantes ou que apresentem um mínimo de 80% dos ocupantes destes ambientes sem queixa ou sintomatologia de desconforto. Portanto, cumprir a resolução é combater alergias, infecções e doenças respiratórias.

Apesar das limitações encontradas para realização do trabalho, reuniram-se importantes informações sobre os riscos que correm os indivíduos expostos por longos períodos em ambientes dotados de climatizadores que não possui limpeza e troca dos filtros de ar, podendo ocasionar desconfortos ou até doenças respiratórias mais graves.

O controle na periodicidade da limpeza e troca dos filtros, além de manter a qualidade do ar, garante a saúde dos trabalhadores que ficam expostos a esses ambientes, uma vez que tem se observado que microrganismos que fazem parte da flora humana podem causar graves infecções. Conclui-se então a importância de ressaltar esse assunto, alertando a população que faz uso desses ambientes climatizados a consequência que traz a saúde quando não obedecido os padrões estabelecidos para a limpeza dos filtros.

REFERÊNCIAS

- [1] Silva DP, Nazaré DL, Muniz JWC, Camara CNS. Infecções hospitalares associadas à qualidade do ar em ambientes climatizados. *Rev de Epidemiol e Control de Inf*2013, 3(4): 153-157. Disponível em: <<http://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/3798/3257>>. Acesso em: 20 set 2014.
- [2] Mobin M., Salmato MA. Microbiota fúngica dos condicionadores de ar nas unidades de terapia intensiva de Teresina, PI. *RevSocBrasMedTrop*2006, 39(6): 556-559. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v39n6/09.pdf>>. Acesso em: 23 set 2014.
- [3] Santos UP, Rumel D, Martarello NA, Ferreira CSW, Matos M. Síndrome dos edifícios doentes em bancários. *Rev Saúde Pública* 1992, 26(6): 400-404. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-89101992000600005&script=sci_arttext&tlng=es>. Acesso em: 07 out 2014.
- [4] Sousa KS, Fortuna JL. Microrganismos em ambientes climatizados de consultórios odontológicos em uma cidade do extremo sul da Bahia. *Rev Baiana de Saúde Pública*2011, 35(2): 250-263. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/0100-0233/2011/v35n2/a2440.pdf>>. Acesso em: 20 set 2014.
- [5] Kondom, Orlanda JFF, Ferreira MGAB, Grassi MT. Proposição de um reator fotocatalítico para destruição de microrganismos em ambientes interiores. *Quím Nova* 2003, 26(1):133-135. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/qn/v26n1/14312.pdf>>. Acesso em: 22 set 2014.
- [6] Schirmer WN, Gauer MA, Szymanski MS. Qualidade do ar interno em ambientes hospitalares climatizados – Verificação de parâmetros físicos e da concentração de dióxido de carbono. *Rev do Dep de Química e Física do Dep de Eng, Arq e Ciênc Agrárias, e do Mest em TecnAmb e Mest em Sistde ProcIndust da Univ de Santa Cruz do Sul* 2010, 14(2): 61-68. <<http://online.unisc.br/seer/index.php/tecnologica/article/view/1540/1150>>. Acesso em: 16 out 2014.
- [7] Schirmer WN, Pian LB, Szymanski MSE, Gauer MA. A poluição do ar em ambientes internos e a síndrome dos edifícios doentes. *Ciênc Saúde Coletiva* 2011, 16(8): 3583-3590. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1413-81232011000900026&script=sci_arttext>. Acesso em: 20 set 2014.
- [8] Gioda A, Neto FRA. Poluição química relacionada ao ar de interiores no Brasil. *Quím Nova* 2003,23(3): 359-365. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/qn/v26n3/15662.pdf>>. Acesso em: 16 out 2014.
- [9] Aguiar E, Araújo WD, Rocha AEL. Avaliação da qualidade do ar interno na câmara dos deputados. *Brasília Med* 2008, 45(2): 85-91. Disponível em: http://www.medcorp.com.br/medcorp/upload/downloads/Qualidade_do_ar_20081126215126.pdf>. Acesso em: 13 out 2014.
- [10]Boechat JL, Rios JL. Poluição de ambientes internos. *Rev Brasileira AlergImunopatol* 2011, 34(3): 83-89. Disponível em: <<http://www.asbai.org.br/revistas/vol343/V34N3-ar02.pdf>>. Acesso em: 23 set 2014.

- [11]Teixeira MFA, Assis PG, Oliveira LCL. Pneumonia de hipersensibilidade crônica: análise de oito casos de revisão da literatura. *JornBras de Pneumol* 2002, 28(3): 167-172. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-35862002000300011>. Acesso em: 19 out 2014.
- [12]Bento A, Arrobas AM. A asma e seus diagnósticos diferenciais. *Rev Portuguesa de Pneumol* 2009, 15(6): 1185-1191. Disponível em: <http://www.scielo.gpeari.mctes.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0873-21592009000600011&lang=pt>. Acesso em: 18 out 2014.
- [13]Etto HY, Razzolini MTP. Detecção de bactérias do gênero *Legionella* em amostras de água de sistemas de ar condicionado. *Epidemiol Serv Saúde* 2011, 20(4): 557-564. Disponível em: <http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?pid=S1679-49742011000400015&script=sci_arttext>. Acesso em: 13 out 2014.
- [14]Sodré ED, Tórtora JCO, Corrêa SM. Avaliação da Qualidade do Ar Interior do Hospital Universitário Pedro Ernesto. *RevSustinere*2014,2(2). Disponível em: <<http://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/sustinere/article/view/14126/10716>>. Acesso em: 15 jan 2015.
- [15]Graudenz GS, Kalil J, Latorre ML, Arruda LK, Gambale W, Marato-Castro FF. Exposição alérgica e sintomas respiratórios em ambientes climatizados. *RevBrasAlergImunopatol* 2004, 27(3): 94-102. Disponível em: <<http://www.asbai.org.br/revistas/Vol273/Exposicao.pdf>>. Acesso em: 18 set 2014.
- [16]ANVISA. Resolução - RE nº 9, de 16 de janeiro de 2003. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/d094d3004e5f8dee981ddcd762e8a5ec/Resolucao_RE_n_09.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 01 set 2014.
- [17]Filho PPG, Silva CRM, Kritski AL. Ambientes climatizados, portaria 3.523 de 28/8/98 do Ministério da Saúde e padrões de qualidade do ar de interiores do Brasil. *Jorn de Pneumol* 2000, 26(5): 254-258. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-35862000000500006&script=sci_arttext>. Acesso em: 20 Out 2014.
- [18]Oliveira JF, Sá JPO, Cruz M. EM. Identificação e monitorização do vírus Influenza A e B, na população de Macaíó. *Ciênc Saúde Coletiva*2004,9(1): 241-246. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1413-81232004000100023&script=sci_arttext>. Acesso em: 20 out 2014.
- [19]ANVISA. Detecção e Identificação de Bactérias de Importância Médica. Módulo V, 2004. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/microbiologia/mod_5_2004.pdf>. Acesso em: 19 out de 2014.
- [20]Fonseca AS, Andrade NA, Boaventura V, Britto C. Clinical Characteristics of Allergic Patients Living in a Topical Climate City. *ArqIntOtorrinolaringol* 2007,11(4): 428-432. Disponível em: <<http://www.arquivosdeorl.org.br/conteudo/pdfForl/463.pdf>>. Acesso em: 11 out 2014.
- [21]Flechtmann CHW. Ácaros de importância médico veterinária. 3º ed. São Paulo. Editora Nobel. 1985, p. 15. Disponível em: <<http://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=zq2jXjT9BpYC&oi=fnd&pg=PA15&dq=ordem+%C3%A1caro&ots=bRtcPWtxx2&sig=VWKlogXCXciHfIN4CxDHZTElRqc#v=onepage&q=ordem%20%C3%A1caro&f=false>>. Acesso em: 18 out 2014.
- [22]Campos AK, Parussolo L, Silva RC, Pavaneli MF. Alta Carga Microbiana em Filtros de Climatizadores de Ar Residenciais. *Rev Saúde e Biol* 2013,8(3): 32-39. Disponível em: <<http://revista.grupointegrado.br/revista/index.php/sabios2/article/view/1426/539>>. Acesso em: 12 out 2014.
- [23]Morais GR, Silva MA, Carvalho MV, Santos JGS, Dolinger EJO, Brito DD. Qualidade do ar interno em uma instituição de ensino superior brasileira. *BiosciJorn* 2010, 26(2): 305-310. Disponível em: <<https://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CCYQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.seer.ufu.br%2Findex.php%2Fbio-sciencejournal%2Farticle%2Fdownload%2F7112%2F4694&ei=M6Q9VNuzK8PxgWS-2oCQBg&usq=AFQjCNEu-6WIR11hvwCODzpUFyFzd6e1xg&bvm=bv.77412846,d.eXY>>. Acesso em: 13 out 2014.
- [24]Cunha MLRS, Lopes CAM, Rugolo LMSS, Chalita LAS. Significância clínica de Estafilococos coagulase-negativa isolados de recém-nascidos. *Jorn de Pediatria* 2002, 78(4): 279-288. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jped/v78n4/v78n4a06>>. Acesso em: 10 abr. 2015.
- [25]Madigan MT. *et al.* Microbiologia de Brook, 12ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2010.
- [26]Cartaxo EF, Gonçalves ACLC, Costa FR, Coelho IMV, Santos JG. Aspectos de contaminação biológica em filtros de condicionadores de ar instalados em domicílios da cidade de Manaus – AM. *EngSanitAmbient* 2007, 12(2): 202-211. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/esa/v12n2/a11v12n2.pdf>>. Acesso em: 17 out de 2014.
- [27]Santos *et al.* *Staphylococcus aureus*: visitando uma cepa de importância hospitalar. *JornBrasPatolMedLab* 2007, vol. 43, nº6, p. 413-423. Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbpm/v43n6/v43n6a05.pdf>>. Acesso em: 15 jun 2015.
- [28]Gayoso MF, Oliveira ADD, Azevedo PA, Yu MCZ, Lima ANH, Francisco W. A. Suscetibilidade antimicrobiana *in vitro* dos *Staphylococcus* coagulase negativa oculares. *ArqBrasOftalmol* 2007, 70(6): 924-8. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abo/v70n6/a07v70n6.pdf>>. Acesso em: 10 abr 2015.
- [29]Tórtora, GJ. *et al.* Microbiologia. 10ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2012.
- [30]Osawa CC, Junior OA. Incidência de sintomas, doenças profissionais e doenças do trabalho em nadadores de competição da Cidade de Campinas, São Paulo. *RevBras Saúde Ocup* 2003, 28(107-108): 59-71, São Paulo. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0303-76572003000200006&script=sci_arttext>. Acesso em: 07 abr 2015.
- [31]Somenzi CC, Ribeiro TS, Menezes A. Características particulares da micologia clínica e o diagnóstico laboratorial de micoses superficiais. *New Lab*2006, 77: 106-118. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/napead/repositorio/objetos/atlas-virtual-micologia/files/Link_Caso_1.pdf>. Acesso em 15 jun 2015.

- Giolo MP, Svidzinski TIE. Fisiopatogenia, epidemiologia e diagnóstico laboratorial da candidemia. *JornBrasPatol-MedLab* 2010, 46(3): 225-234. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbpm/v46n3/a09v46n3.pdf>>. Acesso em 15 jun 2015.
- [32]Colombo AL, Guimarães T. Epidemiologia das infecções hematogênicas por *Candida* sp.Ver *SocBrasMed Tropical* 2003,36(5): 599-607, set-out. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v36n5/a10v36n5.pdf>>. Acesso em: 05 abr 2015.
- [33]Ziehe, EM. Determinação da contaminação fúngica do ar em Creches Públicas do Rio de Janeiro/ RJ. *VigilSanit em Debate* 2014, 2(1): 51-56. Disponível em: <<http://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/10708>>. Acesso em: 05 abr 2015.
- [34]Mendonça DR. *et al.*Aspergilose pulmonar em paciente imunocompetente e previamente sadio. *RevSocBras-MedTrop*2011, 44(1): 124-126. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0037-86822011000100030&script=sci_arttext>. Acesso em: 13 jan 2015.
- [35]Somenzi CC,Ribeiro TS, Menezes A. Onicomicose: estudo clínico, epidemiológico e micológico no município de São José do Rio Preto. *RevSocBrasMedTrop* 2007, 40(5): 596-598. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v40n5/a22v40n5.pdf>>. Acesso em: 10 jun 2015.



ESCLEROTERAPIA POR LUZ INTENSA PULSADA E RADIOFREQUENCIA (E-LIGHT) EM TELANGIECTASIAS E VEIAS RETICULARES

SCLEROTHERAPY FOR INTENSE PULSED LIGHT AND RADIOFREQUENCY (E-LIGHT) IN TELANGIECTASIA AND RETICULAR VEIN

ELIANE DE FÁTIMA FREITAS¹, ROMUALDO GAMA^{2*}

1. Pós-graduada em Medicina Estética pelo Centro Universitário Barão de Mauá e pelo IPEMCE; 2. Cirurgião Plástico, Coordenador da Pós-graduação em Cosmiatria do IPEMCE e Centro Universitário Barão de Mauá.

* IPEMCE (Instituto Paulista de Ensino em Medicina Capacitação e Especialização) Centro Universitário Barão de Mauá – Rua Tobias de Macedo Júnior, 246, bloco B, Curitiba/PR, CEP 82010-340, email: elyanefreitas@gmail.com e drromualdogama@bol.com.br

Recebido em 02/05/2015. Aceito para publicação em 18/05/2015

RESUMO

Telangiectasias são vasos superficiais de pequeno calibre que incomodam esteticamente as mulheres principalmente no período do verão. Embora a escleroterapia seja o tratamento padrão, é crescente a busca por tratamentos alternativos não-invasivos, como laser e Luz Intensa Pulsada (LIP). Assim, nosso objetivo foi o de demonstrar a importância do uso da Luz Intensa Pulsada associada a Radiofrequência no tratamento de telangiectasias e veias reticulares.

PALAVRAS-CHAVE: Telangiectasias, veias, Luz Intensa Pulsada.

ABSTRACT

Telangiectasia are superficial vessels of small caliber that aesthetically bother women, especially in summer. While sclerotherapy is the standard treatment, there is growing demand for non-invasive alternative treatments such as Laser and Pulsed Light Intense (LIP). So our objective was to demonstrate the importance of using Intense Pulsed Light Radiofrequency associated with the treatment of telangiectasias and reticular veins.

KEYWORDS: Telangiectasia, veins, Intense Pulsed Light.

1. INTRODUÇÃO

As telangiectasias são vasos superficiais de pequeno calibre que incomodam esteticamente as mulheres principalmente no período do verão. Embora a escleroterapia seja o tratamento padrão, nos últimos anos há crescente busca por tratamentos alternativos ao uso de injeções e não-invasivos, como laser e luz intensa pulsada (LIP)^{1,2}. A LIP possibilita maior seleção dos parâmetros, acoplado-se à ponteira os filtros seletivos de comprimentos de onda específicos para os alvos desejados, tornando-se

mais versátil para diferentes tipos de lesões de pele e fototipos, com alta seletividade, segurança e menor custo-benefício⁵. Atualmente, há plataformas com ponteiros de laser, LIP e radiofrequência para aumentar as opções de tratamentos estéticos. A tecnologia E-light é a evolução da Luz Intensa Pulsada associada à radiofrequência (RF) bipolar no mesmo handpiece, que torna o tratamento da LIP mais seguro, confortável e eficaz nos diversos tratamentos^{3,4,5}.

O objetivo deste trabalho foi demonstrar a importância do uso da Luz Intensa Pulsada associada a Radiofrequência no tratamento de telangiectasias e veias reticulares.

2. MATERIAL E MÉTODOS

A amostra consiste em três pacientes do sexo feminino, variando de 18 a 65 anos de idade, tratadas em regime ambulatorial. O diagnóstico foi obtido por anamnese – Doppler sem registro e exame físico direcionado.

As características dos portadores de telangiectasias no presente estudo são de varizes reticulares da região poplíteia, panturrilha e coxa. Telangiectasias de coxa em sua maioria e associadas com varizes subcutâneas e subdérmicas, de etiopatogenia e fisiopatologia diversa.

Neste estudo foi utilizada a plataforma Dermahealth HS-315 (CELEBRIM) (Certificado Nacional e Internacional FDA, CE, INMETRO e ANVISA N° 80827000001, que contém duas ponteiros: 1) ponteira para aplicação da tecnologia E-light (LIP associado à RF bipolar) e outra ponteira RF monopolar (1MHz)⁶.

O protocolo instituído foi aplicação da radiofrequência monopolar (1 MHz) nas coxas e pernas e posterior aplicação localizada da LIP associada à radiofrequência (E-light) nas telangiectasias em membros inferiores^{3,4,6,7}.

3. ESTUDO DE CASOS SELECIONADOS

Os pacientes receberam três sessões de tratamento de RF por 20 min em coxas e pernas e para contorno corporal com intervalo de 15 dias entre as sessões.

Caso 1. R.F., 39 anos, fototipo IV, fez tratamento estético para fibrose pós-cirúrgico.

| RF | RF MONOPOLAR | | E-LIGHT | | | | |
|---------------|----------------|-------------|-------------|-------|-------------------------------|-------|-----------------------|
| | | | LIP | | | RF | |
| Sessão e data | Aplicador (mm) | Tempo (min) | Filtro (nm) | Nível | Fluência (J/cm ²) | Nível | Largura do pulso (ms) |
| 1 | 37 | 20 | - | - | - | - | - |
| 2 | 37 | 20 | 560 | 18 | 5.1 | 5 | 500 |
| 3 | 37 | 20 | 560 | 19 | 6.1 | 5 | 500 |
| 4 | 37 | 20 | 560 | 19 | 6.1 | 5 | 500 |
| 5 | 37 | 20 | 560 | 19 | 6.1 | 5 | 500 |

Caso 2. S.T., 61 anos, fototipo III, tratamento estético em coxa e panturrilha.

| ST | RF MONOPOLAR | | E-LIGHT | | | | |
|---------------|----------------|-------------|-------------|-------|-------------------------------|-------|-----------------------|
| | | | LIP | | | RF | |
| Sessão e data | Aplicador (mm) | Tempo (min) | Filtro (nm) | Nível | Fluência (J/cm ²) | Nível | Largura do pulso (ms) |
| 1 | 28 | 20 | 510 | 24 | 7.7 | 5 | 500 |
| 2 | 28 | 20 | 510 | 25 | 9.1 | 5 | 500 |
| 3 | - | - | - | - | - | - | - |
| 4 | 28 | 20 | 510 | 26 | 10.7 | 5 | 500 |
| 5 | 28 | 20 | 510 | 26 | 10.7 | 5 | 500 |

Caso 3. T.T., 28 anos, fototipo III, tratamento estético em coxa e panturrilha.

| TT | RF MONOPOLAR | | E-LIGHT | | | | |
|---------------|----------------|-------------|-------------|-------|-------------------------------|-------|-----------------------|
| | | | LIP | | | RF | |
| Sessão e data | Aplicador (mm) | Tempo (min) | Filtro (nm) | Nível | Fluência (J/cm ²) | Nível | Largura do pulso (ms) |
| 1 | 28 | 20 | 510 | 24 | 7.7 | 5 | 500 |
| 2 | 28 | 20 | 510 | 25 | 9.1 | 5 | 500 |
| 3 | - | - | - | - | - | - | - |
| 4 | 28 | 20 | 510 | 26 | 10.7 | 5 | 500 |
| 5 | 28 | 20 | 510 | 26 | 10.7 | 5 | 500 |

Os resultados mostraram-se satisfatórios. Não ocorreu nenhuma complicação importante e todos foram reavaliados nas sessões de tratamento. As pacientes apresentaram leve eritema transitório que desapareceram até 3 (três) horas após a aplicação. O uso de loções calmantes e/ou compressas frias sobre as áreas tratadas poderia minimizar tal efeito. Raramente podem ocorrer eritemas mais intensos que desaparecem entre 2 e 7 dias após a aplicação sem a necessidade de tratamentos adicionais.

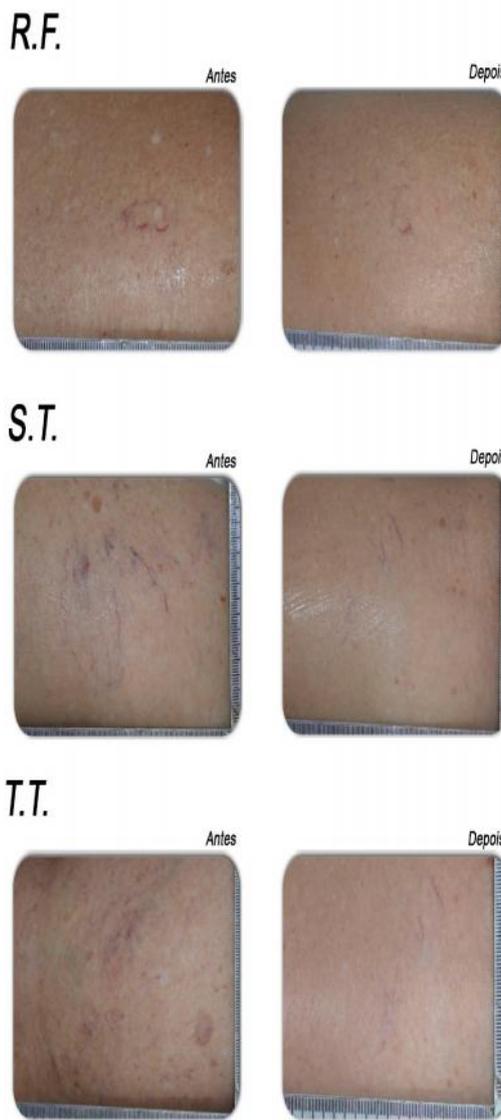


Figura 1. Aspecto visual antes (esquerda) e após a aplicação de três sessões de tratamento com LIP associada à radiofrequência (E-light) (direita).

4. DISCUSSÃO

A Luz Intensa Pulsada com tecnologia E-light é uma evolução da LIP, pois combina a

ação conjunta das tecnologias de LIP e RF bipolar (Radiofrequência) simultaneamente na mesma ponteira⁶.

Atualmente este equipamento dispõe de resfriador de pele que propicia muito conforto para o paciente. Para o tratamento de áreas muito sensíveis e pouco pigmentadas como a face interna dos pés, este tipo de tratamento pode ser a melhor indicação^{1,5}.

Difícilmente a LIP e RF bipolar (Radiofrequência) causarão queimadura ou eventos adversos, sendo ser usado em qualquer parte do corpo. Sensação de dor é baixa quando comparada a outros lasers; não observado recidivas nos pacientes monitoradas. As falhas no tratamento são raras e pode ser usado durante o ano todo, propiciando, assim, um tratamento mais seguro, confortável e eficaz^{1,4,5,6}.

5. CONCLUSÃO

A tecnologia E-light mostra-se ser um tipo de tratamento com boa efetividade sobre as telangiectasias, sendo utilizado com sessões que podem durar de 10 a 15 minutos.

REFERÊNCIAS

- [1] Alster T; Remodelação cutânea não ablativa utilizando dispositivos de radiofrequência. *Revista Clinica em Dermatologia*. 2007; 5:25.
- [2] Mateus A, Palermo E. *Cosmiatria e laser: prática no consultório médico*. 1. Ed. São Paulo: AC Farmacêutica. 2012.
- [3] Araujo M, Velasco FC, Garcia. *Métodos físicos utilizados para oclusão de varizes dos membros inferiores*. Tese. 2006.
- [4] Yamaguchi C. (coordenador). *Procedimentos estéticos minimamente invasivos: conduta baseada em experiência clínica e visão estética atual*. São Paulo: Santos. 2010.
- [5] Agne JE. *Eu Sei Eletroterapia*. Santa Maria: Pallotti, 2009.
- [6] Borges FS. *Modalidades terapêuticas nas disfunções estéticas*. 2. ed. São Paulo: Phorte. 2010.
- [7] Miyake RK, Miyake H, Duarte FH, Fidelis RJR. Microvarizes e telangiectasias. in: Pitta GBB, Castro AA, Burihan E, editores. *Angiologia e cirurgia vascular: guia ilustrado*. Maceió: UNCISAL/ECMAL & LAVA; 2003. Disponível: URL: <http://www.lava.med.br/livro>



FIBRODISPLASIA OSSIFICANTE PROGRESSIVA EM ADOLESCENTE – RELATO DE CASO

FIBRODYSPLASIA OSSIFICANS PROGRESSIVE IN ADOLESCENT – CASE REPORT

SÉRGIO SPEZZIA^{1*}, ROSA MARIA EID WEILER², KÁTIA MARIA SCIGLIANO MIQUEL LAMELO³, MARIA ROSÂNGELA JAHN³, PATRICIA OCTAVIO DE OLIVEIRA⁴, LIGIA COUTINHO PORTO⁴, STELLA MARIA CODA PINTO ALVES CAMPOS VIEIRA⁵, MARIA SYLVIA DE SOUZA VITALLE⁶

1. Cirurgião Dentista. Mestrando em Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria pela Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo (EPM/UNIFESP). 2. Cirurgiã Dentista. Mestre e Doutora em Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria pela EPM/UNIFESP. Coordenadora da Área de Odontologia do Setor de Medicina do Adolescente do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo. 3. Cirurgiã Dentista. Especializanda em Adolescência para Equipe Multidisciplinar pela EPM/UNIFESP. 4. Cirurgiã Dentista. Especialista em Adolescência para Equipe Multidisciplinar pela EPM/UNIFESP. 5. Cirurgiã Dentista. Doutoranda em Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria pela EPM/UNIFESP. 6. Médica. Profª. Adjunta do Departamento de Pediatria da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo.

* Centro de Atendimento e Apoio ao Adolescente (CAAA/UNIFESP) – Setor de Medicina do Adolescente - Escola Paulista de Medicina - UNIFESP. Rua Botucatu, 715, Vila Clementino, São Paulo, São Paulo, Brasil. CEP: 04023-062. sergio.spezzia@unifesp.br

Recebido em 26/06//2015. Aceito para publicação em 03/07/2015

RESUMO

Fibrodisplasia ossificante progressiva (FOP) é uma doença genética rara do tecido conjuntivo. Ocorre formação de ossos no interior dos músculos, tendões, ligamentos e tecidos conectivos. A progressão da FOP pode ser espontânea ou acelerada por traumas, tais como: quedas, cirurgias, biópsias. Tratamentos odontológicos, principalmente os invasivos podem promover trauma e formação óssea, evita-se anestésias, principalmente a mandibular, prevenindo anquilose da articulação temporomandibular. Paciente do sexo masculino, 12 anos com FOP foi encaminhado para atendimento odontológico, devido queixa de rangimento dos dentes, desgaste dental acentuado e suspeita de bruxismo. Foi realizada anamnese e exame clínico odontológico, constatando-se inexistência de bruxismo. Recomendou-se ao paciente, realização de alguns exames laboratoriais e avaliação médica, suspeitando-se da existência de verminose, que poderia ser a possível causadora do rangimento dental, porque não se constatarem evidências de um processo crônico de ranger de dentes, como é o bruxismo. Devido presença de cárie profunda no primeiro molar inferior, procedeu-se a curetagem cuidadosa do local e a restauração temporária com cimento de ionômero de vidro, procurando-se evitar quaisquer procedimentos odontológicos que pudessem causar formação óssea. O restante do tratamento seria realizado em momento posterior e o paciente permaneceu em acompanhamento.

PALAVRAS-CHAVE: Ossificação heterotópica, desenvolvimento ósseo, qualidade de vida.

ABSTRACT

Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) is a rare genetic illness of the connective tissue, when a bone growth occurs inside the muscles, tendons, ligament and

connective tissue. The progression of FOP may be spontaneous or accelerated by traumas: falls, surgeries and biopsies. Dental treatments, especially the invasive ones, may promote trauma and bone growth anaesthesia is avoided, especially the mandibular one, preventing temporomandibular joint ankylosis. A 12-year-old male patient with FOP was referred to dental treatment due to complaints of teeth grinding, a great dental erosion and suspected bruxism. Anamnesis and dental clinical assessment were made and bruxism was not observed. The patient was referred to laboratorial exams and medical assessment, suspected of verminosis, what could be the possible cause of dental grinding, why not were finding evidence of a chronic process of gnashing of teeth, such as bruxism. Because of the presence of deep cavity, curettage and temporary restoration with glass ionomer cement and were made, in order to avoid any dental procedures which could cause bone growth. The remainder of treatment would have been performed later and the patient was followed up.

KEYWORDS: Heterotopic ossification, bone development, quality of life.

1. INTRODUÇÃO

A fibrodisplasia ossificante progressiva (FOP) é uma doença autossômica dominante, rara que afeta os tecidos de origem conjuntiva, principalmente músculos e articulações. Caracteriza-se por ossificações inespecíficas, provocando limitação dos movimentos, podendo levar a alterações respiratórias pelo comprometimento na musculatura intercostal. Estima-se que ocorra um novo caso

da doença para cada dois milhões de nascimentos^{1,2}.

Cerca de 96% dos portadores de FOP, apresenta deformação nos háluces (dedo grande do pé) já ao nascimento³.

A doença evolui com surtos esporádicos de ossificações ectópicas, afetando um ou vários músculos e restringindo os movimentos das articulações. Pode comprometer a vida do paciente, por causa de mineralizações na musculatura intercostal e respiratória^{4,5}.

As ossificações iniciam-se ainda na infância, por volta dos 3 a 4 anos de idade, e geralmente ocorrem de forma espontânea, podendo, no entanto, serem induzidas após traumas leves, processos infecciosos, ou até mesmo posteriormente a tratamentos médicos e odontológicos inadvertidos, como nos casos desencadeados após injeções intramusculares e anestesia intraoral⁶⁻⁷. A limitação dos movimentos, imposta pelas formações ósseas nas articulações, é a característica de maior relevância para os portadores de FOP, afetando, principalmente, a coluna, o quadril e as articulações periféricas⁵.

O quadro clínico é caracterizado por sinais inflamatórios, com dor, enrijecimento periarticular e perda gradativa da capacidade funcional da área afetada, sendo sua progressão no sentido axial-caudal e proximal-distal. O paciente apresenta também uma limitada expansão das paredes torácicas, o que resulta em importantes problemas cardiopulmonares, além de um comprometimento funcional dos pulmões, favorecendo a instalação de quadros infecciosos. Em muitos casos, ocorre a diminuição da condução auditiva ou até mesmo surdez^{1,8}.

Aproximadamente aos 30 anos, já se observa pacientes restritos ao leito. Geralmente, a morte ocorre por insuficiência respiratória e cor pulmonale, devido à restrição torácica⁹⁻¹¹. Diafragma, músculos extra-oculares, cardíaco e liso não são comprometidos pela doença¹⁰.

A FOP é uma doença que exige, por parte da equipe médica, um diagnóstico precoce a fim de diferenciar as ossificações de outras patologias que possam ocasionalmente apresentar quadro clínico semelhante, fazendo diagnóstico diferencial para a calcinose idiopática universal, dermatomiosite, calcinose idiopática tumoral e doenças relacionadas a alterações no metabolismo ósseo¹².

Nenhum procedimento invasivo é necessário para se chegar ao diagnóstico da FOP⁴.

No complexo maxilo-facial, há relatos de ossificação do músculo temporal, pterigóide medial, pterigóide lateral e, mais comumente, do masseter. Os surtos de mineralização podem acontecer de forma espontânea ou induzida por pequenos traumas, oriundos de procedimentos odontológicos invasivos, como anestesia intra-oral e condutas iatrogênicas^{6,13-17}.

Até o momento, não há tratamento definitivo para a FOP. Toda conduta deve ser conservadora, evitando qualquer condição potencialmente causadora de ossifi-

cação ectópica.

2. RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino de 12 anos com FOP foi encaminhado para atendimento odontológico, devido queixa de rangimento dos dentes, desgaste dental acentuado e suspeita de bruxismo.

Foi realizada anamnese e exame clínico odontológico, com avaliação da função mandibular e do sistema mastigatório com palpação da musculatura mastigatória (palpação da articulação temporomandibular e dos músculos mastigatórios e do pescoço). O paciente apresentava desgaste nos terços incisais de todos os seus dentes (anteriores, posteriores, superiores e inferiores). Segundo o próprio paciente houve ainda, inexistência de dor presente no segmento cefálico por todo o período.

Recomendou-se ao paciente, realização de alguns exames laboratoriais e avaliação médica, suspeitando-se da existência de verminose, que poderia ser a possível causadora do rangimento dental, porque não se constatarem evidências de um processo crônico de ranger de dentes, como é o bruxismo.

Devido presença de cárie profunda no primeiro molar inferior, procedeu-se a curetagem cuidadosa do local e a restauração temporária com ionômero de vidro, sem utilizar-se de anestesia local, procurando-se evitar quaisquer procedimentos odontológicos que pudessem causar formação óssea. Ao exame radiográfico periapical, suspeitou-se da possibilidade de acometimento pulpar causada pelo processo carioso profundo e o paciente foi mantido em observação clínica para avaliação acerca da possibilidade ou não da indicação do tratamento endodôntico. O restante do tratamento seria realizado em momento posterior e o paciente permaneceu em acompanhamento.

Optou-se por fazer uso de instrumentos manuais para executar a remoção inicial do tecido cariado. Para minimizar o risco de trauma, não foi feito uso de brocas para a dentisteria, bem como, não se utilizou alta ou baixa rotação. O planejamento odontológico cavitário foi terminado, aplicando-se restauração temporária com cimento de ionômero de vidro para a paralização do processo carioso. A complementação restauradora definitiva seria realizada em momento posterior.

A conduta odontológica empregada foi preventiva, orientando-se o paciente acerca dos cuidados essenciais de higiene oral, como: uso do fio, fita dental e escovação dental correta. Foi aconselhado também a evitar-se uma dieta cariogênica (rica em sacarose), no intuito de melhorar a sua saúde oral, prevenindo a necessidade de se intervir com procedimentos odontológicos mais invasivos.

3. DISCUSSÃO

Novas estratégias vêm emergindo para o tratamento

da doença, embora nenhum medicamento efetivo seja conhecido para a prevenção ou o tratamento da FOP.

Cada vez mais, estudos têm sido dirigidos para o uso de corticóides, antiinflamatórios não esteroidais, quelantes, hormônios, entre outras substâncias; todas, no entanto, sem nenhuma comprovação científica acerca de seus efeitos sobre a FOP⁸.

A raridade da doença aliada à falta de estudos científicos esclarecedores e à imprevisibilidade do seu curso, fazem da FOP uma doença desafiadora para os profissionais que com ela se deparam, trazendo muitas dúvidas acerca de qual medida terapêutica adotar, para trazer benefícios sem proporcionar danos adicionais.

A descoberta do gene responsável pelo desenvolvimento da doença, trouxe consigo perspectivas para tratamento a longo prazo, deixando até certo ponto de lado as medidas paliativas adotadas na atualidade¹⁶.

Convém frisar, que em âmbito do tratamento odontológico, o paciente deve consultar-se periodicamente com o profissional cirurgião dentista para que ocorra manutenção de condições de higiene bucal satisfatórias. O cirurgião dentista realizará o acompanhamento, estabelecendo um protocolo de prevenção, que será fundamental para se evitar a aplicação de procedimentos mais invasivos, e, com isso, provocar a formação óssea. Dessa forma evitaremos problemas odontológicos futuros, cujos tratamentos mostram-se desfavoráveis para esses pacientes, por serem potenciais desencadeadores de “flare ups” e consequentes ossificações heterotópicas.

Os procedimentos invasivos, como: exodontias, cirurgias periodontais e implantes osseointegrados devem ser evitados para que não ocorra formação óssea.

É importante que se entenda o estado psicológico desses pacientes e dos seus familiares, manifesto e intimamente relacionado com os efeitos danosos provocados por essa doença, da qual não se conhece a cura e que mais cedo ou mais tarde tende a ser fatal.

O atendimento profissional, portanto, deve assumir caráter interdisciplinar e o aparato do tratamento psicológico pode ser requisitado quando conveniente.

A conduta empreendida pelos profissionais de saúde deve envolver abordagens clínicas direcionadas para os aspectos intrínsecos causadores da doença, pois dessa forma pode-se promover atenuantes, amenizando o sofrimento originário dos danos e sequelas que acometem os pacientes.

Sabe-se que esses pacientes estão sujeitos a muitas limitações e para que possam ser ajudados, nesse sentido, atividades socializadoras devem ser incentivadas, tais como o lazer, o trabalho, o convívio familiar e social. A todo momento, porém, deve-se levar em consideração os devidos cuidados para evitar traumatismos que desencadeiem manifestação óssea provocada.

4. CONCLUSÃO

Concluiu-se que o paciente possuidor dessa patologia merece cuidados especiais, tais que permitam através de análise minuciosa resolução do problema de saúde sem ocorrer prejuízo a sua qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

- [1] Bridges AJ, Hsu KC, Singh A, Churchill R, Miles J. Fibrodysplasia (myositis) ossificans progressiva. *Semin Arthritis Rheum.* 1994; 24(3):155-64.
- [2] Sendur OF, Gurer G. Severe limitation in jaw movement in a patient with fibrodysplasia ossificans progressive: a case report. *Oral Sur Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006; 102(3):312-7.
- [3] Gonçalves AL, Masruhsa MR, Campos CC, Delai PLR, Vilanova LCP. Fibrodysplasia ossificans progressiva. *Arq Neuropsiquiatr.* 2005; 63(4):1090-3.
- [4] Herford AS, Boyne PJ. Ankylosis of the jaw in a patient with fibrodysplasia ossificans progressive. *Oral Sur Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003; 96(6): 680-5.
- [5] Van der Meij EH, Becking AG, van der Waal I. Fibrodysplasia ossificans progressiva. An unusual cause of restricted mandibular movement. *Oral Dis.* 2006; 12(2): 204-7.
- [6] Luchetti W, Cohen RB, Hahn GV, Rocke DM, Helpin M, Zasloff M et al. Severe restriction in jaw movement after routine injection of local anesthetic in patients who have fibrodysplasia ossificans progressive. *Oral Sur Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1996; 81(1):21-5.
- [7] Kaplan FS, Le Merrer M, Glaser DL, Pignolo RJ, Goldsby RE, Kitterman JA, et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008; 22(1):191-205.
- [8] Araújo Jr. CR, Carvalho TN, Costa MAB, Lobo LV, Fonseca CR, Teixeira K. Fibrodysplasia ossificante progressiva: relato de caso e achados radiográficos. *Radiol Bras.* 2005; 38(1): 69-73.
- [9] Sferco A, Naser C, Robledo H, Fili T, Tramunt B. Fibrodysplasia ossificante progressiva: pautas para su reconocimiento. *Arch Argent Pediatr.* 2001;99:249-52.
- [10] Ramírez AR, Cock PR. Fibrodysplasia ossificante progressiva: reporte de un caso. *Rev Colomb Ortop Traumatol.* 2002;16:27-30.
- [11] Kussmaul WG, Esmail AN, Sagar Y, Ross J, Gregory S, Kaplan FS. Pulmonary and cardiac function in advanced fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Orthop Relat Res.* 1998;(346):104-9.
- [12] Palhares D, Leme L. Miosite Ossificante Progressiva: uma perspectiva no controle da doença. *J Pediatr.* 2001; 77: 431-4.
- [13] Takahashi K, Sato K. Myositis Ossificans Traumatica of the medial pterygoid muscle. *J Oral Maxillofac Surg.* 1999; (57): 451-6.
- [14] Aoki T, Naito H, Ota Y, Shiiki K. Myositis Ossificans Traumatica of the Masticatory Muscles: Review of the Literature and Report of a Case. *J Oral Maxillofac Surg.* 2002; 60(9): 1083-8.
- [15] Kim DD, Lazow SK, Har-Ei, Berger JR. Myositis ossificans traumatica of masticatory musculature: A case report and literature review. *J Oral Maxillofac Surg.* 2002; 60(9):1072-6.

- [16] Saka B, Stropahl G, Gundlach KK. Traumatic myositis ossificans (ossifying pseudotumor) of temporal muscle. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2002; 31(1): 110-1.
- [17] Manzano D, Silván A, Saez J, Moreno JC. Myositis ossificans of the temporalis muscle. Case report. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2007; 12(4):E277-80.



REABILITAÇÃO NEUROCLUSAL COMO TRATAMENTO DA MORDIDA CRUZADA POSTERIOR: RELATO DE CASO

NEUROCCCLUSAL REHABILITATION AS A TREATMENT FOR POSTERIOR CROSSBITE: CASE REPORT

ARTÊNIO JOSÉ ISPER **GARBIN**¹, BRUNO **WAKAYAMA**^{2*}, TÂNIA ADAS SALIBA **ROVIDA**³, CLÉA ADAS SALIBA **GARBIN**⁴

1. Professor Adjunto do Programa de Pós-Graduação em Odontologia Preventiva e Social-Faculdade de Odontologia de Araçatuba-UNESP; 2. Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Odontologia Preventiva e Social-Faculdade de Odontologia de Araçatuba-UNESP; 3. Professora Adjunta do Programa de Pós-Graduação em Odontologia Preventiva e Social-Faculdade de Odontologia de Araçatuba- UNESP; 4. Professora Titular do Programa de Pós-Graduação em Odontologia Preventiva e Social-Faculdade de Odontologia de Araçatuba-UNESP.

* Universidade Estadual Paulista – Faculdade de Odontologia de Araçatuba. Rua José Bonifácio, 1193, Araçatuba, São Paulo, Brasil. CEP: 16015-050. brunowakayama@gmail.com

Recebido em 05/07/2015. Aceito para publicação em 16/07/2015

RESUMO

O objetivo do trabalho foi avaliar a eficácia do tratamento da Reabilitação Neuroclusal (RNO), com a técnica das Pistas Diretas de Planas na correção da mordida cruzada posterior. O caso clínico refere-se a uma paciente do sexo feminino, com 4 anos, diagnosticada com mordida cruzada posterior unilateral esquerdo e desvio de linha média. Para o tratamento foi eleito a RNO, que consiste na remoção dos contatos prematuro dos dentes do lado cruzado a fim de promover a desprogramação do sistema estomatognático e o restabelecimento da atividade neuromuscular. Para tanto, seguiu-se o protocolo da técnica das Pistas Diretas de Planas com a confecção de pistas em planos inclinados utilizando resina composta, que foram instaladas nos dentes superiores do lado cruzado. Dessa forma, com a correta excitação da atividade neuromuscular, culminou no equilíbrio funcional do sistema estomatognático. Após 29 dias de tratamento, houve a correção da mordida cruzada posterior e após 2 anos de acompanhamentos, foi observado a estabilidade do prognóstico do tratamento. Conclui-se que a Reabilitação Neuroclusal com as Pistas Diretas Planas foi eficaz correção da mordida cruzada posterior.

PALAVRAS-CHAVE: Má oclusão, ortodontia, ajuste oclusal, diagnóstico precoce.

ABSTRACT

The objective of this work was to evaluate the effectiveness of treatment of Neuro-occlusal Rehabilitation (NOR) with the Technique of Planas Direct Tracks in the correction of posterior crossbite. This case refers to a female patient, 4 years old, diagnosed with left unilateral posterior crossbite and midline deviation. The treatment elected was NOR, which involves the removal of premature contacts of teeth cross-aside in order to promote deprogramming of the stomatognathic system and the restoration of neuromuscular activity. To do so, it was followed the technical protocol of Direct Planas of slopes with tracks on a slope using resin, which were installed on the upper teeth of the cross side. Thus, with the correct excitement of neuromuscular activity, culminating in the functional balance of the stomatognathic system, After 29 days of treatment, there was a correction of posterior crossbite and after 2 years The patient was observed and classified as stable. It is concluded that the Neuro-occlusal Rehabilitation with Direct Planas slopes was an effective correction of posterior crossbite.

KEYWORDS: Malocclusion, orthodontics, occlusal adjustment, early diagnosis..

1. INTRODUÇÃO

A mordida cruzada é o principal depreciador do sistema estomatognático, e essa desarmonia oclusal ocasionam em transtornos estéticos, psicológicos e funcionais no indivíduo^{1,2,3,4}. Estudos epidemiológicos apontam altas prevalências dessa má oclusão em pré-escolares, o que alerta para a necessidade de atenção ao diagnóstico e intervenção precoce a fim de atenuar as complexidades ósseas e oclusais na fase adulta^{5,6}.

Dentre os principais fatores etiológico da mordida cruzada posterior, podem-se destacar os fatores genéticos, a respiração bucal, a negligência ao aleitamento materno e os hábitos de sucção^{7,8,9,10,11}.

Alguns pesquisadores^{12, 13,14}, encontraram associações estatisticamente significantes da má oclusão em relação aos hábitos deletérios. Assim sendo, quando o indivíduo em desenvolvimento e possuidores de hábitos deletérios, podem ocasionar em alterações craniofaciais, neuromusculares e estomatognáticas¹⁵.

Em vista disto, torna-se evidente a necessidade de interceptação precoce da mordida cruzada posterior na primeira infância, a fim de evitar futuras sequelas e propiciar o desenvolvimento harmônico da estrutura craniofacial^{5,15}. Dessa forma, é fundamental a escolha de um tratamento que seja efetivo na reabilitação do paciente, que não exija a cooperação direta do mesmo e que utilize medidas ortodônticas simples na sua execução.

O Tratamento de Reabilitação Neuroclusal (RNO) com a técnica das Pistas Diretas de Planas torna-se atrativa em intervir precocemente a mordida cruzada posterior por meio da ortopedia funcional^{16,17}. Essa elucidação foi firmado por Pedro Planas com a investigação dos fatores etiológicos que propiciam essa oclusopatia, com a finalidade de eliminar, tratá-las ou diminuir suas sequelas.

A RNO, em sua fundamentação, tem o propósito de remover as interferências oclusais que propiciam os transtornos fisiológicos e morfológicos do sistema estomatognático, com o intuito de reabilitar o paciente. Com essa proposta, a técnica das Pistas Diretas de Planas, com a confecção de pistas em planos inclinados em resina composta fotopolimerizável, visa o restabelecimento da excitação neural que refletem na correta postura oclusal e das bases ósseas envolvidas¹⁸.

O objetivo do trabalho foi avaliar a eficácia da Reabilitação Neuroclusal e Pistas Diretas de Planas na correção da mordida cruzada posterior.

2. RELATO DE CASO

A paciente RDB, do sexo feminino, com 4 anos, foi diagnosticada no exame clínico inicial com mordida cruzada posterior unilateral esquerda e desvio de linha

média (Figura 1). Foi orientado ao responsável da criança a necessidade de cessar o hábito de sucção.



Figura 1. Caso clínico inicial. A. Vista frontal; B. Vista lateral direita; C. Vista lateral esquerda.

Com relação ao protocolo da Reabilitação Neuroclusal, manipulou-se a mandíbula para a posição de relação cêntrica a fim de nivelar a linha média e observar as interferências oclusais existentes. Com o auxílio do papel carbono, refinaram-se os contatos prematuros, nos dentes 62, 63 e 64, os quais foram realizados ajustes oclusais, com a utilização de uma broca diamantada em forma de roda.

Para a confecção das Pistas Diretas de Planas, seguiu-se o protocolo de restaurações adesiva (Figura 2). A profilaxia, isolamento relativo do campo operatório, condicionamento dos dentes com ácido fosfórico 37%, aplicação do sistema adesivo e a confecção das pistas, com resina composta fotopolimerizável. Para tanto, a inserção da resina composta em planos inclinados nos dentes 62, 63 e 64 foi determinante para estabelecer a correta excitação neuromuscular na reabilitação do sistema estomatognático.

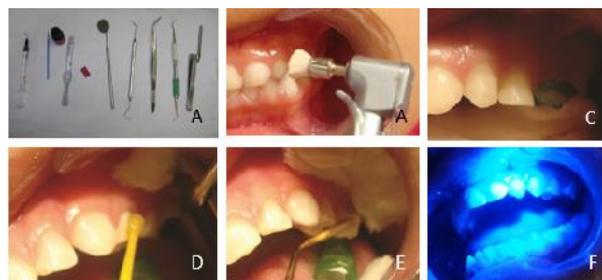


Figura 2. A. Mesa clínica; B. Profilaxia; C. Profilaxia; D. Inserção de agente adesivo; E. Confecção da Pista com resina composta; F. Fotopolimerização.

A paciente foi acompanhada quinzenalmente para avaliação do tratamento e para ajustes oclusais. Houve nivelamento da linha média e o descruzamento da

mordida após 29 dias do início do tratamento. Após esse período, foram realizados controles após 6 meses (Figura 3), 1 ano (Figura 4) e 2 anos (Figura 5) a fim de avaliar as condições oclusais e constatar a eficácia e a estabilidade do tratamento.



Figura 3. Caso clínico após 6 meses.



Figura 4. Caso clínico após 1 ano. A. Vista frontal; B. Vista lateral direita; C. Vista lateral esquerda.



Figura 5. Caso clínico após 2 anos. A: Vista frontal; B: Vista lateral direita; C: Vista lateral esquerda.

3. DISCUSSÃO

A Reabilitação Neuroclusal como tratamento da mordida cruzada posterior apresentou-se eficiente pela rápida correção da mordida cruzada e por ser confeccionada em uma única sessão. O diagnóstico e a

intervenção precoce com esse tipo de tratamento torna-se favorável no período de 3 a 6 anos de idade da criança por corresponder ao estágio de maior crescimento e desenvolvimento crânio-muscular¹⁹.

Alguns autores^{19,20,21,22,23}, comprovaram por meio da Reabilitação Neuroclusal, êxito no tratamento com a remoção dos empecilhos oclusais com os desgastes seletivos e utilização das Pistas Diretas de Planas. Dessa forma, constataram a mudança postural do sistema estomatognático pelo restabelecimento da atividade neuromuscular, isto é, partindo do estado morfológico desabitual para a harmonia fisiológica.

De acordo com o caso clínico, a paciente obteve no final do tratamento com a RNO, além da correção da mordida cruzada, o nivelamento da linha média e a devolução da simetria facial. Estudos corroboram que as assimetrias faciais, geralmente são mais frequentes nos indivíduos que apresentam o quadro de mordida cruzada posterior unilateral na dentição decídua, do que aqueles com a oclusão normal^{24,25}. Visto isto, infere-se a importância do tratamento na fase de crescimento do indivíduo, pois essa desarmonia oclusal funcional pode provocar alterações nas estruturas esqueléticas gerando sequelas na fase adulta^{26,27}.

O tratamento apresentou-se vantajoso e atrativo, por não depender diretamente da colaboração da criança, pelo re-estabelecimento oclusal ocorrer em um curto período de tempo e por utilizar matérias simples e de baixo custo.

4. CONCLUSÕES

Desse modo, conclui-se pelo relato do caso, que a Reabilitação Neuroclusal com as Pistas Diretas Planas foi eficaz na intervenção precoce da mordida cruzada posterior, garantindo a estabilidade e a harmonia oclusal.

REFERÊNCIAS

- [1] Dimberg L, Arnrup K, Bondemark L. The impact of malocclusion on the quality of life among children and adolescents: a systematic review of quantitative studies. *Eur J Orthod.* 2015;37(3):238-247.
- [2] Fields HW. Craniofacial growth from infancy through adulthood. Background and clinical implications. *Pediatric Clinics of North America.* 1991; 38(5):1053-1088.
- [3] Peres Kg, Traebert ESA, Marcenes W. Diferenças entre autopercepção e critérios normativos na identificação das oclusopatias. *Rev Saúde Pública.* 2002; 36(2):230-6.
- [4] Oliveira CM, Sheiham A. Orthodontic treatment and its impact on oral health-related quality of life in brazilian adolescents. *J Orthod.* 2004; 31(1):20-7.
- [5] Guzzo SC, Finkler M, Reibnitz Júnior C, Reibnitz MT. Ortodontia preventiva e interceptativa na rede de atenção

- básica do SUS: perspectiva dos cirurgiões-dentistas da Prefeitura Municipal de Florianópolis, Brasil. *Ciênc. Saúde Coletiva* 2014; 19(2):449-60.
- [6] Albuquerque Neto AD, Sampaio TRC, Santos DLP, Nogueira Filho LLT, Laureano Filho JR, Nogueira PTBC. Expansão rápida maxilar cirurgicamente assistida com o uso de distrator ósseo-ancorado: relato de caso. *Braz J Surg Clin Res.* 2015; 11(1):24-7.
- [7] Bishara SE, Warren JJ, Broffitt B, Levy SM. Changes in the prevalence of nonnutritive sucking patterns in the first 8 years of life. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2006; 130(1):31–36.
- [8] Souki BQ, Pimenta GB, Souki MQ, Franco LP, Becker HMG, Pinto JA. Prevalence of malocclusion among mouth breathing children: do expectations meet reality? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009; 73(5):767–73.
- [9] Al-Hussyeen AJ. Attitudes of Saudi mothers towards prolonged non-nutritive sucking habits in children. *Saudi Dent J.* 2010; 22(2):77–82
- [10] Warren JJ, Bishara SE, Steinbock KL, Yonezu T, Nowak AJ. Effects of oral habits' duration on dental characteristics in the primary dentition. *J Am Dent Assoc.* 2001; 132(12):1685–93.
- [11] Moimaz SAS, Garbin AJI, Lima AMC, Lolli LF, Saliba O, Garbin CAS. Longitudinal study of habits leading to malocclusion development in childhood. *BMC Oral Health.* 2014; 14:96.
- [12] Ovsenik M. Incorrect orofacial functions until 5 years of age and their association with posterior crossbite. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2009; 136(3):375–81.
- [13] Quashie-Williams R, DaCosta OO, Isiekwe MC. Oral habits, prevalence and effects on occlusion of 4–15 year old school children in Lagos, Nigeria. *Niger Postgrad Med J.* 2010; 17(2):113–17.
- [14] Kasparaviciene K, Sidlauskas A, Zasciurinskiene E, Vasiliauskas A, Juodzbaly G, Sidlauskas M, Marmaite U. The prevalence of malocclusion and oral habits among 5–7-year-old children. *Med Sci Monit.* 2014; 20:2036-42.
- [15] Ngan P, Fields H. Orthodontic diagnosis and treatment planning in the primary dentition. *ASDC J Dent Child.* 1995; 62:25–33.
- [16] Santos RR ; Garbin AJI ; Garbin CAS . Early Correction of Malocclusion Using Planas Direct Tracks. *Case Reports in Dentistry* 2013; 2013:1-4.
- [17] Chibinski ACR, Czylusniak GD, Melo MD. Pistas diretas planas: terapia ortopédica para correção de mordida cruzada funcional. *R Clin Ortodon Dental Press.* 2005; 4(3):64-72.
- [18] Planas P. *Reabilitação Neuroclusal.* 2^a ed. Rio de Janeiro: Medsi;1997.
- [19] Garbin AJI, Wakayama B, Santos RR, Roviada TAS, Garbin CAS. Pistas Diretas Planas para o tratamento de mordida cruzada posterior. *Rev Cubana Estomatol* 2014; 51(1):113-20.
- [20] Gribel M. Avaliação quantitativa do crescimento craniofacial em crianças até os seis de idade. *Rev Dental Press Ortodon Ortoped* 1999; 4(4):55-62.
- [21] Brandão MRC. Pista Direta Planas na Correção da Mordida Cruzada Posterior, *Revista da APCD* 1995; 49(2):127-9.
- [22] Chibinski ACR, Czylusniak GD. Evaluation of treatment for functional posterior crossbite of the deciduous dentition using Planas' direct tracks. *Indian J Dent Res* 2011; 22(5):654-58.
- [23] Rossi LB, Pizzol KEDC, Boeck EM, Lunardi N, Garbin AJI. Correção de mordida cruzada anterior funcional com a Terapia de Pistas Diretas Planas: Relato de Caso. *Revista da Faculdade de Odontologia de Lins* 2012; 22(2):45-50.
- [24] Malandris M , Mahoney EK . Aetiology, diagnosis and treatment of posterior cross-bites in the primary dentition. *Int J Paediatr Dent.* 2004; 14(3):155–166.
- [25] Primozic J , Ovsenik M , Richmond S , Kau CH , Zhurov A . Early crossbite correction: a three-dimensional evaluation. *Eur J Orthod.* 2009; 31(4):352–6.
- [26] Kilic N, Kiki A, Oktay H. Condylar asymmetry in unilateral posterior crossbite patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2008; 133(3):382–7.
- [27] Ninou S, Stephens C. The early treatment of posterior crossbites: a review of continuing controversies. *Dent Update.* 1994; 21(10):420-6.



CISTO ODONTOGÊNICO ORTOCERATINIZADO: RELATO DE CASO E REVISÃO DOS ASPECTOS CLÍNICOS, RADIOGRÁFICOS, HISTOPATOLÓGICOS E TERAPÊUTICOS

ORTHOKERATINIZED ODONTOGENIC CYST: CASE REPORT AND REVIEW OF
CLINICAL, RADIOGRAPHIC, HISTOPATHOLOGICAL AND THERAPEUTIC ASPECTS

LUIZ ARTHUR BARBOSA DA SILVA¹, ANTONIO DIONÍZIO DE ALBUQUERQUE NETO², VÂNIO SANTOS COSTA³, RICARDO VIANA BESSA-NOGUEIRA⁴, JOSÉ DE AMORIM LISBOA NETO^{5*}

1. Mestrando do Programa de Pós-graduação em Patologia Oral da Universidade Federal do Rio Grande do Norte; 2. Graduando em Odontologia pela Universidade Federal de Alagoas; 3. Doutorando em Ciência odontológicas pela São Leopoldo Mandic, Docente do curso de Odontologia da Universidade Federal de Alagoas; 4. Doutor em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial pela Universidade de Pernambuco, Docente do curso de Odontologia da Universidade Federal de Alagoas; 5. Mestre em Patologia Oral pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Docente do curso de Odontologia da Universidade Federal de Alagoas.

* Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Alagoas. Av. Lourival Melo Mota, s/n, Tabuleiro dos Martins, Maceió, Alagoas, Brasil. CEP: 57072-900. jlisboaneto@oi.com.br

Recebido em 05/07/2015. Aceito para publicação em 16/07/2015

RESUMO

O cisto odontogênico ortoceratinizado (COO) foi, durante muito tempo, definido como uma variante incomum do ceratocisto odontogênico. Devido a diferenças moleculares, do comportamento biológico e das taxas de recidivas, essas lesões foram consideradas entidades patológicas distintas pela classificação da OMS de 2005. O COO acomete, preferencialmente, homens, leucodermas, entre a terceira e quarta décadas de vida. Possui pouca agressividade e baixo potencial de crescimento, ocorrendo, predominantemente, na região posterior da mandíbula. Radiograficamente, apresenta-se, tipicamente, como uma radiolucência unilocular, bem delimitada e associada a um dente incluso. Do ponto de vista histopatológico, é caracterizado por um epitélio pavimentoso estratificado ortoceratinizado com proeminente camada granulosa, camada basal sem paliçada e ausência de hiperchromatismo ou polarização de suas células. É tratado por enucleação e curetagem, apresentando baixas taxas de recidiva. O caso relatado foi diagnosticado num homem de 35 anos, leucoderma, com aumento de volume no lado esquerdo da face, com evolução assintomática de seis meses. Na radiografia panorâmica, observou-se a presença de lesão radiolúcida unilocular, bem delimitada e localizada em região posterior de mandíbula. A lesão foi submetida à enucleação e curetagem associada à crioterapia com uso de nitrogênio líquido. O paciente encontra-se em preservação há 3 anos, sem sinais de recidiva da lesão.

PALAVRAS-CHAVE: Cistos odontogênicos, cisto odontogênico ortoceratinizado, diagnóstico, tratamento.

ABSTRACT

Orthokeratinized odontogenic cyst (OOC) was for a long time, defined as an uncommon variant of the odontogenic keratocyst. Due to molecular differences, the biological behavior and relapse rates, these lesions were considered distinct pathological entities in accordance with the classification made by WHO in 2005. Frequent in men, whites, between the third and fourth decades of life. Shows no aggression and has low growth potential, occurring predominantly in the posterior mandible. Typically, it presents as a well-defined unilocular radiolucency and associated to an impacted tooth. Histologically, it is characterized by an orthokeratinized stratified squamous epithelium with prominent granular layer, basal layer without palisade and no hyperchromatism nor cells polarization. This cyst is treated conventionally by enucleation and curettage, with low rates of recurrence. The reported case was diagnosed in a man of 35 years, leucoderma, with swelling on the left side of the face with asymptomatic evolution of six months. The panoramic radiography showed the presence of a well-defined unilocular radiolucent lesion located in the posterior area of mandible. An enucleation and curettage associated with cryotherdentapapy using liquid nitrogen was performed. The patient was followed for three years without clinical or radiographic signs of recurrence.

KEYWORDS: Odontogenics cysts, orthokeratinized odontogenic cyst, diagnosis, treatment.

1. INTRODUÇÃO

O cisto odontogênico ortoceratinizado (COO) foi inicialmente descrito por Shultz, em 1927, como um

cisto dermoide de localização intraóssea¹⁻³. Philipsen, em 1956, utilizou pela primeira vez o termo ceratocisto odontogênico (CO), considerando o COO como sua variante ortoceratinizada incomum⁴⁻⁶. Em 1981, Wright determinou diferenças clinicopatológicas significativas entre as variantes paraceratinizada e ortoceratinizada do CO, assegurando que se tratavam de duas entidades patológicas distintas e, a partir disso, sugeriu a denominação de cisto odontogênico ortoceratinizado^{1,3,5}. A recente classificação dos tumores odontogênicos da Organização Mundial de Saúde (2005) passou a considerar o CO como uma neoplasia odontogênica verdadeira, denominando-a tumor odontogênico ceratocístico (TOC), enquanto que o COO permaneceu no grupo das lesões císticas de desenvolvimento^{4,8-12}.

A patogênese do COO ainda permanece desconhecida^{2,3,9,11}, porém, a lâmina dentária aparece como a fonte epitelial mais fortemente associada ao surgimento da lesão^{2,5,9,11}. O COO é uma alteração relativamente rara^{4,7,8} que acomete principalmente adultos jovens, na terceira e quarta décadas de vida^{6,11,13}, tendo predileção por indivíduos leucodermas^{5,7} do sexo masculino^{6,7,9,11,13,14}.

Clinicamente, observa-se pouca agressividade e baixo potencial de crescimento^{4,5}. Normalmente, são lesões assintomáticas, sendo, muitas vezes, descobertas ao acaso durante exames radiográficos de rotina ou por promoverem expansão óssea na região afetada^{5,7,13}. Tem como localização predominante o segmento posterior de mandíbula, incluindo as regiões de ângulo e ramo ascendente^{1,4,6,9,13,14}. Do ponto de vista radiográfico, o COO aparece, na grande maioria dos casos, como uma imagem radiolúcida, unilocular, bem delimitada^{1,5,7,8}. Com frequência, encontra-se associado a um dente incluso^{6,7,14}.

Histologicamente, é possível identificar no COO a presença de uma cavidade patológica revestida por epitélio pavimentoso estratificado constituído de cinco a seis camadas de células. Esse revestimento epitelial exibe superfície ortoceratinizada de espessura variada, com grânulos cerato-hialinos subjacentes à ortoceratina, camada granulosa proeminente e uma camada basal sem paliçada, destituída de hiperchromatismo e/ou polarização nuclear. Tais características não são visualizadas no TOC. Além disso, observa-se a presença de uma cápsula de tecido conjuntivo fibroso de espessura variável^{4,7,9,14}. Estudos imunoistoquímicos tem comparado o COO com o TOC mostrando diferenças na expressão de ki-67, p53, p63 e bcl-2. A reduzida expressão de todos esses marcadores nos casos de COO sugere uma baixa atividade proliferativa e alto índice apoptótico quando em comparação com o TOC^{1,2,13}.

O COO é tipicamente tratado com enucleação seguindo de curetagem^{1,5,9,14}. As recidivas raramente são

observadas, com frequência relatada de 2% dos casos^{1,5,14}.

2. RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 35 anos de idade, leucoderma, procurou atendimento na clínica integrada da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Alagoas com queixa de "inchaço no rosto", com evolução de aproximadamente seis meses. O mesmo negou sintomatologia dolorosa, mas relatou incômodo durante a fala e alimentação. Na anamnese, não informou nenhuma doença sistêmica progressiva.

No exame físico extraoral, notou-se considerável assimetria decorrente de aumento de volume no lado esquerdo da face (Figuras 1).



Figura 1. Exame clínico extraoral - vista axial exibindo assimetria facial decorrente de aumento de volume em lado esquerdo de face.

No exame intraoral, observaram-se maloclusão e presença de limitação de abertura da boca. Não foi constatada nenhuma alteração dentária ou da mucosa que pudesse está relacionadas à queixa principal do paciente.



Figura 2. Radiografia panorâmica - lesão radiolúcida unilocular, bem delimitada, em corpo e ramo mandibular (E). Observa-se também fratura de côndilo mandibular (E).

Realizou-se uma radiografia panorâmica na qual se evidenciou a presença de lesão radiolúcida unilocular de margens bem definidas, circunscrita por halo radiopaco, sem rompimento da cortical óssea, estendendo-se desde a face distal do dente 38 em direção posterior, atingindo

toda a região de ângulo e ramo no lado esquerdo de mandíbula (Figura 2).

Foi estabelecido o diagnóstico presuntivo de Ameloblastoma ou Tumor odontogênico ceratocístico. Ipsilateralmente ao defeito radiolúcido, foi identificada fratura do côndilo mandibular, achado este não relacionado com a descrição em questão e que pode ser explicado por uma queda de uma árvore, durante a adolescência, relatada pelo paciente.

Frete aos achados radiográficos optou-se pela realização de uma biópsia incisional, sendo determinado o diagnóstico histopatológico de COO.

Com a finalidade de se estabelecer um melhor planejamento cirúrgico do caso foi solicitada tomografia computadorizada de feixe cônico. Na reconstrução coronal ao compararmos o lado direito (sem lesão) com o lado esquerdo, observa-se a imagem sugestiva de lesão osteolítica expansiva em região retromolar/ramo esquerdo caracterizada por área hipodensa central que promovia adelgaçamento das corticais ósseas (externa e interna) (Figura 3).

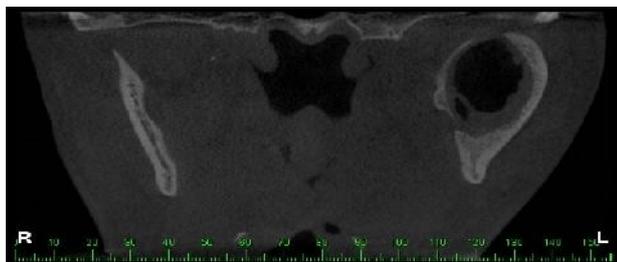


Figura 3. Tomografia computadorizada (corte coronal) - imagem hipodensa compatível com lesão osteolítica expansiva em mandíbula (E).

O paciente foi submetido à intervenção cirúrgica, sob anestesia geral, no Hospital Universitário Professor Alberto Antunes da Universidade Federal de Alagoas (HUPAA-UFAL). O acesso cirúrgico foi obtido por meio de incisão intrabucal iniciando-se a partir da face distal do dente 37 em direção posterior até o ramo mandibular (Figura 4A).

Optou-se pela exodontia do dente 38, pois este se mostrava intimamente relacionado com o cisto. Promoveu-se a enucleação da lesão seguida de curetagem (Figura 4B). Para reduzir as possibilidades de recidivas, optou-se pela realização de criocirurgia, sendo feitas três aplicações de spray de nitrogênio líquido, de um minuto cada, com intervalos de cinco minutos entre elas (Protocolo de Dib)¹⁷.

O material removido foi fixado em formol a 10% sendo encaminhado ao laboratório de Anatomia patológica.

O exame histopatológico utilizando coloração de hematoxilina-eosina e visto sob microscopia de luz revelou a presença de cavidade cística revestida por epitélio pavimentoso estratificado ortoceratinizado, com

camada granulosa proeminente, além da presença de cápsula de tecido conjuntivo fibroso denso.

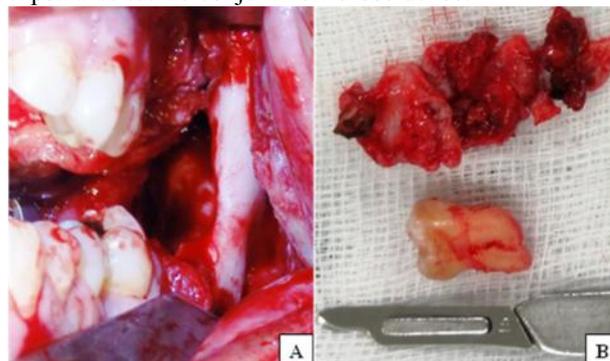


Figura 4. Abordagem cirúrgica. A) Aspecto transcirúrgico sendo possível observar a presença de cavidade cística em corpo e ramo mandibular (E). B) Peça cirúrgica removida com o elemento dental 38.

Na luz cística, constatou-se queratina descamada misturada com hemácias. A partir desses achados foi confirmado o diagnóstico de COO (Figura 5).

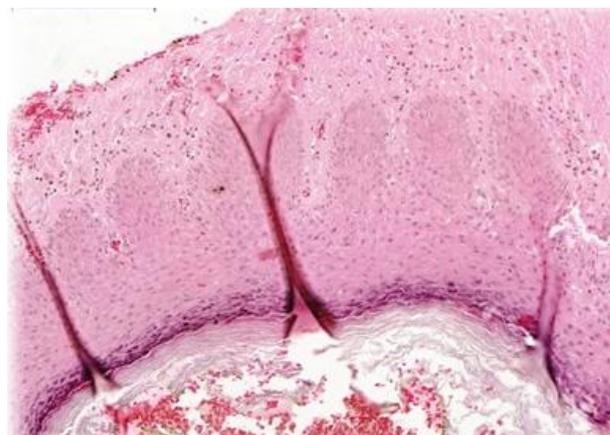


Figura 5. Aspecto histopatológico do cisto odontogênico ortoceratinizado (H/E - Slide Viewer).

O paciente permaneceu internado recebendo alta no dia seguinte à cirurgia. Foi orientado sobre os cuidados pós-operatórios com relação aos medicamentos, alimentação e higienização da cavidade oral. Com sete dias de pós-operatório, retornou para avaliação sendo observada reparação tecidual dentro dos padrões de normalidade. O paciente encontra-se em acompanhamento há 3 anos sem sinais de recidiva da lesão.

3. DISCUSSÃO

Originalmente, o COO foi definido como a variante ortoceratinizada incomum do CO⁶. Devido a sua agressividade, potencial de crescimento, natureza neoplásica e alto índice de recorrência^{9,15,16}, o CO foi incluído no grupo dos tumores odontogênicos a partir da mais recente classificação da OMS (2005), passando a

ser denominado TOC. Entretanto, por carecer de características que apontem o seu comportamento tumoral, o COO permanece no grupo das lesões císticas sendo, portanto, consideradas oficialmente entidades patológicas distintas^{4,8-12}.

O COO ainda não apresenta etiologia esclarecida^{2,9,11}. Os remanescentes da lâmina dentária aparecem como a fonte epitelial mais aceita^{2,3,5,9,11} uma vez que é na região posterior da mandíbula, local principal de incidência da lesão, onde a lâmina dentária possui maior atividade e trajeto mais tortuoso, originando, em sua desintegração, uma grande quantidade de ilhas de restos epiteliais^{2,5}.

É uma alteração relativamente rara^{4,7,8}, porém, sua exata incidência não é conhecida em decorrência da identificação imprópria ou pela antiga classificação desta entidade na literatura^{11,13}. Séries previamente documentadas tem mostrado uma incidência de 5,2%-16,8% de COO em casos que foram inicialmente considerados CO⁴.

A ocorrência do COO, segundo a idade, revelou uma maior prevalência em adultos jovens entre a terceira e a quarta décadas de vida^{6,11,13}. Nos poucos trabalhos que relacionam essa patologia com a etnia dos pacientes, observou-se uma predileção por indivíduos leucodermas^{5,7}. O COO afeta predominantemente indivíduos do sexo masculino^{6,7,9,11,13,14} com alguns autores evidenciando uma razão de 2:1 entre homens e mulheres^{6,9,12,14}. Em concordância com os achados mais frequentemente encontrados na literatura, o presente estudo relata o caso de um paciente do gênero masculino, leucoderma, na quarta década de vida.

O COO exibe baixa agressividade local e pouco potencial de crescimento. Clinicamente, são caracterizados por uma evolução lenta e assintomática na maioria dos pacientes. Apesar disso, dor leve ocasional, expansão óssea e infecção secundária já foram reportadas^{4,5}. Podem ser identificados acidentalmente durante radiografias de rotina ou por promoverem tumefação da área acometida^{5,7,13}. Quanto à localização, a região posterior de mandíbula é reportada como o sítio mais frequentemente afetado^{4,6,9,12-14}, numa razão mandíbula/maxila de 9,17:1¹. No presente estudo, o paciente relatado buscou atendimento com queixa de “inchaço” em lado esquerdo da face, com ausência de sintomatologia dolorosa. Foi identificada considerável assimetria facial além de limitação da abertura bucal.

A respeito dos aspectos radiográficos, o COO aparece como uma imagem radiolúcida, unilocular, bem delimitada em aproximadamente 90% dos casos^{1,5,7,8}. Alguns estudos apontam que mais da metade das lesões encontram-se associadas a dentes inclusos, com taxas que chegam a 75,7% dos casos^{6,7,14}. Os aspectos radiográficos observados em nosso estudo são compatíveis com os dados mais frequentemente

encontrados na literatura, exceto pela ausência de associação com elemento dental incluso. Radiografias panorâmicas são muito importantes para a identificação de patologias do complexo maxilo-mandibular. Todavia, a obtenção de tomografias computadorizadas com reconstrução 3D, possibilita a visualização de detalhes mais precisos sobre a expansão da lesão, o envolvimento dos dentes adjacentes e a topografia de suas margens¹⁷. Estes fatos, fundamentais para um bom planejamento cirúrgico, justificam a realização do exame tomográfico no caso aqui exposto.

A análise radiográfica, embora possa ser sugestiva, não é suficiente para o diagnóstico. Considerando-se que esta é uma condição que se assemelha a outras alterações císticas ou tumorais, se faz necessário uma avaliação histopatológica para a determinação do diagnóstico definitivo⁹. Os achados histopatológicos do COO caracterizam-se pela presença cavidade cística revestida por epitélio pavimentoso estratificado constituído de cinco a seis camadas de células. Esse revestimento epitelial exibe superfície ortoceratinizada de espessura variada, com grânulos cerato-hialinos subjacentes à ortoqueratina e uma proeminente camada granulosa. Contrariamente ao que é observado no TOC, a camada basal dos casos de COO exibe ausência de paliçada, além de ser destituída de hiperchromatismo e/ou polarização nuclear. Rodeando a lesão, nota-se a presença de cápsula de tecido conjuntivo^{4,7,9,14}. Os estudos imunohistoquímicos demonstram que o COO apresenta características bem definidas compatíveis com sua natureza cística e seu potencial de crescimento limitado⁴. As reduzidas expressões de ki-67, p53, p63 e bcl-2 sugerem uma baixa atividade proliferativa e alto índice apoptótico, quando em comparação com o TOC^{1,2,5,13}.

Enucleação seguida de curetagem é a abordagem terapêutica indicada por todos os autores pesquisados. As recidivas são consideradas raras, com taxas que ficam em torno de 2%^{1,5,14}. No caso abordado, a lesão foi submetida à enucleação e curetagem seguida de criocirurgia adjuvante.

A criocirurgia pode ser definida como um congelamento induzido de um tecido, a fim de provocar necrose de forma segura e controlada. Consiste em ciclos de aplicação do nitrogênio líquido na loja cirúrgica, obtendo-se assim baixíssimas temperaturas que chegam a -198°C. Essa técnica permite o tratamento local do osso através da desvitalização e manutenção de sua matriz inorgânica, que serve de base para a neoformação tecidual. Formação de sequestro ósseo, fratura patológica, deiscência de sutura e edema tem sido determinadas como possíveis complicações pós-operatórias da criocirurgia envolvendo tecidos ósseos²⁰. No caso aqui apresentado observou-se como complicações o edema pós-operatório. Outras técnicas

alternativas (criocirurgia, enucleação do cisto com excisão da mucosa adjacente, uso de solução de Carnoy e marsupialização/descompressão) foram citadas como alternativas complementares para o tratamento desta lesão⁵.

4. CONCLUSÕES

Diante das diferenças moleculares, do comportamento biológico e das taxas de recidivas, COO e TOC passaram a ser consideradas entidades patológicas distintas pela OMS. É importante ressaltar que as características clínicas e radiográficas do COO podem ser confundidas com outras patologias císticas ou tumorais dos ossos maxilares. Dessa forma, torna-se essencial a realização do exame histopatológico para a determinação do diagnóstico definitivo. Diante do baixo potencial de crescimento, do comportamento pouco agressivo e das baixas taxas de recidivas, indica-se a intervenção cirúrgica conservadora como forma de tratamento para os casos de COO.

REFERÊNCIAS

- [1] Swain N, Patel S, Poonja LS, Pathak J, Dekate K. Orthokeratinised odontogenic cyst. *Journal of contemporary dentistry*. 2012; 2(2):31-3.
- [2] Diniz MG, Galvão CF, Macedo PS, Gomes CC, Gomez RS. Evidence of loss of heterozygosity of the PTCH gene in orthokeratinized odontogenic cyst. *J Oral Pathol Med*. 2011; 40(3):277-80.
- [3] De Fátima Bernardes V, De Lacerda JC, De Aguiar MC, Gomez RS. Calcifying Odontogenic Cyst Associated with an Orthokeratinized Odontogenic Cyst. *Head Neck Pathol*. 2008; 2(4):324-7.
- [4] Pereira FAC, Vidal MTA, Campos PSF, Valença Neto AAP, Andrade LCS, Fernandes A, Santos JN. Orthokeratinized odontogenic cyst: A report of two cases in the mandible. *Rev. Odonto. Cienc*. 2012; 27(2):174-8.
- [5] Pérez EG, López JL, Villarreal MD. Quiste odontogênico ortoqueratinizado: una nueva entidad derivada del queratoquiste odontogênico. *Revisión de la literatura. Acta Odontológica Venezolana* [revista en la Internet]. 2005. Disponível em: www.actaodontologica.com/ediciones/2006/3/quiste_odontogênico_ortoqueratinizado.asp?print=true
- [6] Li TJ, Kitano M, Chen XM, Itoh T, Kawashima K, Sugihara K, Nozoe E, Mimura T. Orthokeratinized odontogenic cyst: a clinicopathological and immunocytochemical study of 15 cases. *Histopathology*. 1998; 32: 242-51.
- [7] Martinez Mata G. Avaliação do perfil de citoqueratinas e marcadores de proliferação celular em lesões odontogênicas: queratocisto odontogênico, cisto odontogênico ortoqueratinizado e fibroma odontogênico central. [Tese]. Piracicaba: Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade de Campinas. 2007.
- [8] Dong Q, Pan S, Sun LS, Li TJ. Orthokeratinized odontogenic cyst: a clinicopathologic study of 61 cases. *Arch Pathol Lab Med*. 2010; 134: 271-5.
- [9] Nascimento RD, Raldi FV, Moraes MB, Holleben D. Cisto odontogênico ortoqueratinizado x tumor odontogênico queratocístico: a importância da diferenciação histopatológica. *Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-Fac*. 2012; 12(1):17-24.
- [10] MacDonald-Jankowski. Orthokeratinised odontogenic cyst: a systematic review. *Dentomaxillofacial Radiology*. 2010; 39:455-67
- [11] Yanduri S, Kumar V, Shyamala K, Rao G. Orthokeratinised odontogenic cyst. *IJD*. 2010; 2(1) 149-52.
- [12] MacDonald-Jankowski, TK Li. Orthokeratinized odontogenic cyst in a Hong Kong community: the clinical and radiological features. *Dentomaxillofacial Radiology*. 2010; 39:240-5.
- [13] Shah H, Vyas Z. Orthokeratinised odontogenic cyst a case report. *JIDA*. 2011; 5(2):192-3.
- [14] Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Patologia Oral e Maxilofacial*. 3ªed. Rio de Janeiro: Elsevier 2009.
- [15] Fregnani ER, Perez DEC, Soares FA, Alves FA. Synchronous ameloblastoma and orthokeratinized odontogenic cyst of the mandible. *J Oral Pathol Med*. 2006; 35: 573-5.
- [16] Varoli FP, Costa, E, Buscatti MY, Oliveira JX, Costa, C. Tumor odontogênico queratocístico: características intrínsecas e elucidação da nova nomenclatura do queratocisto odontogênico. *J Health Sci Inst*. 2010; 28(1):80-3.
- [17] Fernandes MMS, Etges A, Torriani M. O uso da crioterapia com Nitrogênio líquido em lesões intra-ósseas dos maxilares. *Revista brasileira de cirurgia buco-maxilo-facial*. 2010; 10(2):49-57.
- [18] Pereira CCS, Carvalho, ACGS, Jardim ECG, S EH, Garcia Júnior IR. Tumor odontogênico queratocístico e considerações diagnósticas. *Revista Brasileira de Ciências da Saúde*. 2012; 10(32): 73-9.
- [19] Carnasciali MCG, Marinho SA, Pototski M, Amenábara JM. A criocirurgia como tratamento das lesões bucais. *POS-Perspect. Oral Sci*. 2010; 2(1):55-8.
- [20] Costa FWG, SOARES ECS, Batista SHB. Criocirurgia no tratamento de lesões benignas dos maxilares: revisão de literatura e análise de 103 casos previamente reportados. *Rev Sul-Bras Odontol*. 2010; 7(2):208-15.



FIBROSE CÍSTICA: ASPECTOS GENÉTICOS, CLÍNICOS E DIAGNÓSTICOS

CYSTIC FIBROSIS: GENETICS, CLINICAL AND DIAGNOSTIC ASPECTS

INGRID LACERDA PESSOA^{1*}, FELIPE QUEIROGA SARMENTO GUERRA², CAMILLA PINHEIRO DE MENEZES³, GREGÓRIO FERNANDES GONÇALVES²

1. Acadêmica do curso de Medicina da Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil; 2. Professor Assistente, Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, Departamento de Farmácia; 3. Laboratório de Micologia, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil.

* Universidade Federal da Paraíba—Centro de Ciências Médicas. Campus I, Cidade Universitária, S/N, Castelo Branco, João Pessoa, Paraíba, Brasil. CEP 58051-900. ingridlp4@outlook.com

Recebido em 15/06/2015. Aceito para publicação em 30/06/2015

RESUMO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva, caracterizada pela disfunção de uma proteína denominada *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR). A síndrome clínica é multissistêmica e decorre do transporte defeituoso de cloreto. Em geral, apresenta-se por uma ampla gama de manifestações, dentre elas, doença pulmonar progressiva, disfunções gastrointestinais, doença hepática, infertilidade masculina, desnutrição e elevadas concentrações de eletrólitos no suor. Embora seja considerada uma doença da infância, o número de pacientes adultos com FC vem aumentando consideravelmente, graças aos avanços dos conhecimentos genéticos, das técnicas diagnósticas, acompanhamento e tratamento desta doença. Nesta revisão da literatura científica, abordam-se atualizações a respeito dos aspectos moleculares e genéticos da CFTR, bem como da fisiopatologia, clínica e diagnóstico da FC.

PALAVRAS-CHAVE: Fibrose cística, mucoviscidose, CFTR, canalopatias.

ABSTRACT

Cystic fibrosis (CF) is an autosomal recessive genetic disease characterized by dysfunction of a protein called cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). The clinical syndrome is multisystem and results from defective transport of chloride. In general, it features a wide range of manifestations, among them, progressive lung disease, gastrointestinal disorders, liver disease, male infertility, malnutrition, and high concentrations of electrolytes in sweat. Although it is considered a childhood disease, the number of adult patients with CF has increased considerably, due to the advances of genetic knowledge, diagnostic techniques,

monitoring and treatment of this disease. In this review of the scientific literature, updates about molecular and genetic aspects of CFTR are approached, as well as the pathophysiology and diagnosis of CF.

KEYWORDS: Cystic fibrosis. CFTR, channelopathies.

1. INTRODUÇÃO

O A fibrose cística (FC) ou mucoviscidose é uma doença genética cujo padrão de hereditariedade é autossômico recessivo. As manifestações clínicas resultam da disfunção de uma proteína denominada proteína reguladora da condutância transmembrana da fibrose cística ou *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR). Esta proteína atua como canal de cloreto, regulando o balanço entre íons e água através do epitélio e é encontrada na membrana apical de células do trato respiratório, de glândulas submucosas do pâncreas exócrino, do fígado, dos ductos sudoríparos, do trato reprodutivo, entre outros sítios. Assim, a expressão clínica da FC é heterogênea, caracterizada pelo transporte defeituoso de cloretos, especialmente nas células exócrinas dos pulmões, pâncreas e glândulas sudoríparas^{1, 2, 3}.

A incidência da fibrose cística difere de acordo com o grupo étnico, variando de um para cada 2000 ou 3500 caucasianos nascidos na Europa, nos Estados Unidos e Canadá, e com a menor incidência entre os hispânicos, afro-americanos e asiáticos, ocorrendo em 1 para 8.400, 1 para 15.300 e 1 para 32.000, respectivamente. Sendo que um indivíduo em cada 25, nestas populações, é portador assintomático do gene⁴.

No Brasil, a incidência da doença tem sido estimada em um para cada 7000 nascimentos, no país como um todo, com variações regionais de acordo com a miscigenação local⁵. Segundo o Grupo Brasileiro de Estudo de Fibrose Cística (2012), nos anos de 2009 a 2011 foram registrados 859 (47,8 %) casos de FC na região Sudeste, 464 (25,7%) no Sul, 380 (21,1%) no Nordeste, 63 (3,5 %) no Norte e 20 casos (1,1%) no Centro-Oeste⁶.

Ao longo dos anos, o aprofundamento sobre a fisiopatologia desta doença tem permitido inúmeros avanços em relação ao diagnóstico e ao tratamento, e modificado o prognóstico tanto em relação à expectativa, quanto à qualidade de vida, tornando cada vez maior a vida média desses pacientes. Na década 60, a sobrevida média era de 10 anos, aumentando para 16, 18 e 27 anos, respectivamente, nos anos 70, 80 e 90^{1,7}.

O número de adultos com FC está crescendo rapidamente em relação ao número de crianças com a doença. Dados de 2012 da Cystic Fibrosis Foundation mostram que a idade mediana de sobrevida é de 36,8 anos e que mais de 48% das pessoas com FC têm mais de 18 anos, e essa estatística continua a crescer. Estudos apontam para expectativa de vida acima dos 50 anos para pacientes com FC nascidos no século 21².

Assim, este trabalho tem como objetivo analisar os aspectos genéticos e moleculares dos canais iônicos envolvidos na fibrose cística, bem como os critérios diagnósticos dessa doença, e também servir como uma fonte de informação científica condensada e atualizada para profissionais de saúde.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo trata-se de uma revisão narrativa, com uma extensa revisão de literatura em bases de dados de artigos científicos como Pubmed, Science Direct, Scirus e Lilacs. A busca de artigos nestas bases de dados foi limitada a publicações com indexadores como canais iônicos, canais para cloreto, canalopatias, fibrose cística e CFTR, na língua inglesa e portuguesa. O período das publicações foi limitado aos últimos dez anos. Os textos foram analisados e sintetizados de forma crítica, a fim de discutir as informações obtidas que correspondiam especificamente ao tema pretendido para compor esta revisão.

3. DESENVOLVIMENTO

Genética

A fibrose cística é uma condição genética monogênica de herança autossômica recessiva⁸. Seu gene foi localizado a partir de extensa análise genética de famílias com FC, abrangendo vários países, através de estudos de ligação, que são variações na sequência do DNA e que podem ser usadas para distinguir uma cópia

de DNA de outra. Em 1989, por meio de técnicas de clonagem posicional e salto cromossômico, o gene responsável pela FC foi isolado e mapeado no braço longo do cromossomo 7, locus q31⁹.

O gene da FC apresenta cerca de 250 Kb, 27 éxons que representam cerca de 5% do DNA genômico e codifica um RNAm que é transcrito em uma proteína de 1480 aminoácidos denominada CFTR – *Regulator Transmembrane Conductance Cystic Fibrosis*¹⁰.

Foi identificada uma deleção de três pares de bases, citosina-timina-timina (CTT) no gene CFTR, éxon 10, o que resulta na perda de um único aminoácido, a fenilalanina, na posição 508 da proteína. A mutação $\Delta F508$ apresenta-se em cerca de 70% dos cromossomos FC, mas nunca nos normais; estes últimos consistem nos cromossomos não FC em pais saudáveis de crianças com FC¹¹. A deleção $\Delta F508$ é a mutação CFTR mais frequente encontrada em pacientes portadores de FC, em que pelo menos um alelo está presente. No entanto, mais de 1900 mutações CFTR já foram identificadas¹².

A CFTR, consiste em um canal de cloro que é sintetizado no núcleo celular, sofre maturação nas organelas citoplasmáticas (fosforilação e glicosilação), e assume sua localização final na membrana apical da célula. Essa proteína é essencial para o transporte de íons através da membrana celular, participando também da regulação de cloro (Cl), sódio (Na) e água (H₂O)¹³.

Mutações CFTR podem ser agrupadas em seis classes de acordo com o seu efeito na produção da proteína CFTR, tráfego para membrana, função ou estabilidade: I) provoca uma alteração na produção de RNAm, consequentemente, um defeito na transcrição da proteína; II) é caracterizada por modificações pós-traducionais que não ocorrem adequadamente, dessa forma, a proteína é sintetizada, mas não há nenhuma glicosilação desta, que fica retida no retículo endoplasmático e é degradada antes de alcançar a membrana; III) está associada a um defeito na regulação da proteína, que é corretamente localizada na membrana celular, mas não responde a estímulos agonistas do AMPc, que são essenciais para a abertura do canal de cloreto; IV) há uma redução na condutância de íons cloreto, onde estes não conseguem se mover de forma eficaz através do canal, o que conduz a um defeito na condutância; V) resulta em anormalidades no "splicing" do RNAm para a CFTR por um defeito na enzima que medeia este processo, levando a uma redução parcial do número de canais de cloreto funcionais, assim como, uma quantidade reduzida dessas proteínas funcionais; VI) decorrentes de alterações de estabilidade da CFTR na superfície da membrana celular^{11, 14, 15}.

Fisiopatologia e manifestações clínicas

A expressão do gene FC (CFTR) não é restrita a células epiteliais do trato respiratório, sendo encontrada

também no pâncreas, nas glândulas salivares, nas glândulas sudoríparas, no intestino e no trato reprodutor¹⁶. CFTR é relacionada a duas doenças principais: fibrose cística e diarreias secretoras induzidas por enterotoxina, como a desencadeada pela cólera¹⁷

A disfunção da proteína CFTR estreita a permeabilidade da membrana celular ao cloreto, acarretando dificuldades ao transporte e à secreção deste íon. Consequentemente, a concentração de cloreto na membrana celular se eleva. Os órgãos que dependem da proteína CFTR expressam esta disfunção de maneiras diferentes, conforme a sensibilidade de cada um deles ao déficit funcional¹.

Desse modo, a expressão clínica da FC é multivariada. Em geral, apresenta-se como um envolvimento multissistêmico, caracterizado por doença pulmonar progressiva, disfunções gastrointestinais, doença hepática, infertilidade masculina (azoospermia obstrutiva), e desnutrição. Contudo, a doença pulmonar é a principal causa de morbidade e mortalidade na FC^{18,19}.

Em condições não patológicas, é mantido um fluxo contínuo de sódio nos pulmões, da superfície luminal através do canal apical de sódio para o meio intracelular e, posteriormente, para o interstício, por atividade de uma bomba dependente de Adenosina Trifosfato (ATP). Concomitantemente, na porção basal da célula, ocorre entrada de sódio, cloreto e potássio. A concentração de cloro ultrapassa o gradiente eletroquímico intracelular e esse íon sai para o lúmen, através do canal de cloreto (CFTR) da membrana apical. O fluxo de água transepitelial é produto do balanço do transporte desses íons²⁰.

Na FC, graças à disfunção da CFTR, a membrana apical torna-se impermeável ao cloreto, dificultando a sua saída. Como esta é acompanhada, normalmente, do transporte de água, a hidratação da superfície celular torna-se comprometida. Para manter a neutralidade elétrica, ocorre um fluxo compensatório de sódio para o interior das células, através dos canais de sódio do epitélio (ENaC), acompanhado de água, o que acentua ainda mais a desidratação da superfície celular, resultando na formação de muco espesso, característica marcante desta doença²¹.

A depleção de líquido na superfície das vias aéreas e o espessamento da secreção leva à obstrução das vias e compromete os mecanismos locais de defesa, facilitando a ocorrência de infecção e inflamação. Na fibrose cística, a inflamação ocorre precocemente e predispõe à colonização e infecção das vias aéreas, que é uma causa importante da diminuição da função pulmonar nos pacientes. As infecções do trato respiratório costumam ocorrer logo após o nascimento e são acompanhadas de intensa resposta inflamatória^{9,20}.

Embora uma variedade de microrganismos possa infectar os pacientes com FC, alguns agentes bacterianos

são mais característicos: *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosae*, *Burkholderia cepacia*. Outros patógenos como *Stenotrophomonas maltophiliae* e *Achromobacter xylosoxidans* podem estar presentes, mas o impacto que causam no prognóstico da doença ainda precisa ser melhor estudado²².

Staphylococcus aureus e *Haemophilus influenzae* são, cronologicamente, os primeiros agentes patogênicos a infectar e colonizar as vias aéreas de pacientes com FC. São prevalentes em crianças menores e podem provocar danos epiteliais, facilitando a aderência de outros patógenos. O *S. aureus* Resistente a Meticilina (MRSA) tornou-se um importante patógeno nosocomial com um aumento progressivo da prevalência também em populações adultas de FC²².

Pseudomonas aeruginosa é o agente patogênico mais comum, infectando aproximadamente 80% da população com FC e suas linhagens mucoides estão associadas a uma deterioração clínica mais rápida. Esta bactéria faz parte da microbiota normal do trato respiratório, sendo um agente patogênico oportunista em pacientes com FC²⁵. Pier²³ sugere que a proteína CFTR medeia a captação intracelular de *Pseudomonas aeruginosa* para processo fagocítico e o recrutamento das células Polimorfonucleares (PMN). Logo, o déficit desta proteína levaria os pacientes com FC ficarem mais susceptíveis às infecções por *P. Aeruginosa*.

A *Burkholderia cepacia* é uma bactéria gram-negativa que também pode colonizar os pacientes com FC, responsável por um pior prognóstico. É um agente virulento que, comumente, causa deterioração pulmonar rápida e progressiva e se associa a agudizações cada vez mais frequentes²⁴.

As infecções fúngicas pulmonares também são comuns na FC. O patógeno mais encontrado pertence ao gênero *Candida*, com incidência de 60-75% dos pacientes, porém, este microrganismo é considerado comensal. *Aspergillus spp.*, por outro lado, é isolado em aproximadamente 25% dos pacientes e pode estar significativamente relacionado com a doença^{25,26}.

A sintomatologia respiratória inicial da FC consiste em tosse crônica persistente, excessiva produção de escarro espesso e muitas vezes purulento. No decorrer dos anos, este processo supurativo crônico resulta em lesões pulmonares permanentes e no comprometimento de trocas gasosas, levando ao óbito pela doença pulmonar crônica; um distúrbio ventilatório obstrutivo e que na fase final surge um segmento restritivo devido à fibrose associada²⁷.

Além dos problemas pulmonares, pacientes que têm duas mutações graves podem apresentar insuficiência pancreática exócrina; essa perda funcional ocorre logo ao nascer ou ainda na infância. Aqueles que portam uma ou mais mutações leves não possuem alterações na

função pancreática; estes continuam com o pâncreas suficiente e aproximadamente 20% apresentam risco futuro de desenvolver uma pancreatite aguda ou crônica²⁸.

Estima-se que 85-90% dos pacientes com FC apresentam insuficiência pancreática, esta apresenta-se em 80-85 % no final do primeiro ano de vida, e em 90 % na idade adulta^{9,29}.

A CFTR é necessária para a passagem de ânions e água para o lúmen dos ductos pancreáticos. No lúmen, os cloretos são trocados por bicarbonato. O comprometimento da CFTR resulta na redução do conteúdo hídrico da secreção pancreática e em maior acidez da mesma. Estas alterações contribuem para obstrução dos ductos pancreáticos, autólise e fibrose do pâncreas. A intensidade deste processo determina a progressão da doença pancreática. A lesão pancreática pode ter início na vida intrauterina e continuar após o nascimento, iniciar na infância ou mais tarde, e progredir até que todo o tecido pancreático acinar seja destruído³⁰.

A insuficiência pancreática exócrina é caracterizada por uma deficiência ou ausência dos três grandes grupos de enzimas pancreáticas: amilases, proteases e lipases. Essas deficiências evitam a quebra e digestão normais dos alimentos, levando a uma má absorção dos nutrientes, assim como à diminuição da liberação de bicarbonato pelo pâncreas no duodeno o que contribui para a inativação das enzimas secundárias e dos ácidos biliares pelo ácido gástrico. Suas manifestações clínicas consistem em esteatorréia, comprometimento nutricional e sinais e sintomas relacionados à perda proteica e à deficiência de vitaminas lipossolúveis^{31,20}.

O largo espectro de doenças hepatobiliares em pacientes com FC inclui lesões de origem iatrogênica, bem como os efeitos de doença extra-hepática. No fígado, a CFTR é localizada na superfície das células dos pequenos ductos biliares. Neste sítio, a secreção de cloretos, seguida passivamente de água, mantém a solubilidade dos sais e das proteínas biliares, facilitando o tráfego em direção aos ductos biliares e à vesícula³².

A lesão hepática típica da FC é a cirrose biliar focal, resultado da obstrução biliar e da progressiva fibrose periportal. Os indivíduos com FC também podem expressar esteatose hepática (20-60% dos pacientes) e colelitíase (comum em 15% dos adultos). Doença hepática grave relacionada à fibrose cística afeta cerca de 5% dos pacientes com a enfermidade e é geralmente diagnosticada entre os 10 e 20 anos de idade^{33,34}.

No intestino, a CFTR é o único canal de cloreto da membrana celular apical na maioria dos segmentos. Sua disfunção compromete a secreção de cloretos para o lúmen intestinal, o que em indivíduos normais é acompanhada da movimentação de água para a mesma região. Em consequência, o material fecal torna-se espesso, contribuindo para a ocorrência de síndromes

obstrutivas intestinais relacionadas à FC: ileo meconial, obstrução intestinal distal e constipação³⁵.

As glândulas sudoríparas dos pacientes com FC, em geral, não apresentam obstruções, nem alterações morfológicas significativas; entretanto, esses indivíduos exibem anormalidades na homeostase do cloreto de sódio. Nesses pacientes, ocorre um acúmulo de sódio e cloreto no suor; esses íons têm sua reabsorção do lúmen ductal prejudicada e o suor emergente sobre a superfície da pele passa a apresentar um alto teor de sal. As manifestações clínicas advindas da perda aumentada de líquidos e eletrólitos são: queixa de suor salgado, podendo haver depósitos de cristais na pele; sudorese excessiva com ou sem diarreia que ocasiona perda maciça de sódio, provocando desidratação grave^{36,20}.

Os tecidos dos canais deferentes são os que mais necessitam do funcionamento adequado da CFTR para o seu desenvolvimento. Homens com fibrose cística são comumente estéreis devido à obstrução ou ausência dos ductos deferentes e da cauda do epidídimo. A agenesia bilateral dos canais deferentes ocorre quase universalmente em homens com FC e a esterilidade pode ser a única apresentação de formas atípicas desta doença³⁷.

No trato reprodutor feminino, a expressão do gene é elevada no endométrio e variável nas tubas uterinas e no epitélio cervical. Mulheres com FC ovulam normalmente, e a dificuldade que apresentam na concepção se dá pelo muco cervical espesso, que atua como um obstáculo contra as células do esperma³⁷.

Os avanços da Medicina e o consequente aumento da sobrevida de pacientes com FC trouxeram manifestações pouco observadas há algumas décadas. Uma dessas complicações foi o desenvolvimento da doença renal aguda ou crônica, devido à exposição a diversos agentes nefrotóxicos como os aminoglicosídeos, drogas anti-inflamatórias não-esteróides (AINEs) e imunossupressores³⁸.

Diabetes relacionada à fibrose cística (DMFC) é uma complicação comum e grave, cuja prevalência aumenta conforme a idade. Menos de 5% das crianças com fibrose cística possuem diabetes mellitus, mas essa proporção aumenta para 20% na adolescência, e dobra para 40-50% nos pacientes com 40 anos ou mais. A razão pela qual nem todos os pacientes mais velhos são afetados é desconhecida, no entanto, sabe-se que a DMFC é mais comum em pacientes com mutações no gene da fibrose cística grave e com insuficiência pancreática prévia³⁹.

A osteopenia e a osteoporose estão se tornando frequentes em pacientes adultos com FC. As causas são multifatoriais e incluem insuficiência pancreática exócrina, com depleção nas concentrações séricas das vitaminas D e K e insuficiência do cálcio; a reabsorção

óssea mediada por osteoclastos; inatividade física e a DMFC⁴⁰.

Diagnóstico

O diagnóstico da FC é feito predominantemente na infância, especialmente no primeiro ano de vida, quando 70% dos casos são identificados. Apesar disso, a frequência do diagnóstico na adolescência e na vida adulta tem aumentado em decorrência da maior suspeita clínica, do avanço e disponibilidade de técnicas diagnósticas. Esses indivíduos geralmente apresentam a forma não-típica da doença^{11, 18}.

Os critérios para se estabelecer o diagnóstico de FC consistem em (1) rastreio neonatal positivo, (2) uma ou mais manifestações clínicas sugestivas ou (3) presença de história familiar. Os critérios devem ser acompanhados de evidência laboratorial de disfunção da CFTR - teste do suor positivo ou diferença de potencial nasal (DPN) positivo - ou pela identificação de duas mutações conhecidas como causa de FC nos genes da CFTR^{18, 41}.

A triagem neonatal é feita pela pesquisa de níveis elevados da tripsina imunorreativa (IRT) no sangue, por punção do calcanhar, com boa sensibilidade e razoável especificidade. As características clínicas observadas são de doença pulmonar obstrutiva crônica, tosse e expectoração crônicas, colonização pulmonar persistente (particularmente com cepas mucóides de *Pseudomonas*), íleo meconial, insuficiência pancreática com prejuízo do desenvolvimento, entre outras manifestações pulmonares e gastrintestinais menos específicas^{41, 42}.

Na presença desses fatores, a confirmação pode ser feita pelo Teste do Suor. Utilizando-se a técnica de iontoforese quantitativa pela pilocarpina, faz-se uma medição quantitativa dos eletrólitos no suor. Uma concentração de cloreto superior a 60 mEq/L, em duas medidas, confirma o diagnóstico⁴³.

Nos casos com forte suspeição clínica em que as concentrações de cloreto no suor encontram-se normais, testes de diagnósticos suplementares são necessários, e uma análise molecular é realizada a fim de identificar as mutações no gene CFTR. A análise de mutações apresenta alta especificidade, porém baixa sensibilidade. Isso decorre da necessidade de sequenciamento completo do gene, do elevado número de mutações já descritas e dos painéis comerciais disponíveis que só estudam uma minoria dessas mutações⁴⁴.

A DPN também pode ser realizada em pacientes com quadro clínico ou história sugestivos de FC e teste do suor inconclusivo. A normalidade do transporte iônico pelo epitélio respiratório estão associadas a um padrão alterado do teste. Três características estão presentes na FC: uma DPN basal mais elevada, uma maior inibição da DPN, após a perfusão nasal com amilorida, pouca ou

nenhuma alteração na DPN após a perfusão do epitélio nasal com uma solução livre de cloro – em associação com isoproterenol^{18, 41}.

Na avaliação diagnóstica inicial, outros exames complementares são utilizados. Eles visam avaliar a gravidade da doença, contribuem para o diagnóstico e planejamento terapêutico. Entre eles, incluem-se a avaliação da função pancreática, espirometria, avaliação microbiológica do escarro, avaliação dos seios da face e avaliação gênito-urinária masculina^{18, 45}.

4. CONCLUSÕES

Os avanços das pesquisas científicas nas últimas décadas vêm fomentando uma gama de conhecimentos a respeito da proteína CFTR e da sua participação na fisiopatologia da FC. Apesar de ser uma doença complexa, hoje já se entende melhor a consequência da disfunção canalicular em alguns órgãos acometidos, em especial na doença pulmonar que continua sendo o maior desafio e a principal responsável pela morbimortalidade da FC.

O desenvolvimento de novas técnicas diagnósticas e a implantação da triagem neonatal permitem um diagnóstico precoce da FC, facilitando uma intervenção multidisciplinar efetiva. Esses fatores são responsáveis por um melhor prognóstico e aumento da sobrevida dos pacientes com FC, que apresenta uma maior prevalência na população adulta, comparando-se às últimas décadas, e não é mais considerada uma patologia exclusiva da infância.

REFERÊNCIAS

- [1] Davis PB. Centennial Review: Cystic Fibrosis Since 1938. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2006; 173:475-82.
- [2] Simmonds NJ. Review article: Cystic Fibrosis in the 21st Century. *Respiratory Medicine*. 2010; 24:85-96.
- [3] Gilljam M, Ellis L, Corey M, Zielenski J, Durie P, Tullis DE. Clinical manifestations of cystic fibrosis among patients with diagnosis in adulthood. *Chest*. 2004; 126:1215-24.
- [4] Rodrigues R, *et al.* Cystic fibrosis and neonatal screening. *Caderno de Saúde Pública*. 2008; 24:S475-S484.
- [5] Raskin S, *et al.* Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p.F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2008; 7:15-22.
- [6] Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística. Registro Brasileiro de Fibrose Cística Ano 2010. 2012; 56p.
- [7] Gerristen J. Cystic Fibrosis. *The New England Journal of Medicine*. 2008; 358:1873-4.
- [8] Uppaluri L, England SJ, Scanlin TF. Clinical evidence that V456A is a Cystic Fibrosis causing mutation in South Asians. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2012; 11:312-15.

- [9] Rodrigues R. Estudo piloto para a implantação da triagem da fibrose cística no Estado de São Paulo [dissertação]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. 2008.
- [10] Boyle MP. Adult Cystic Fibrosis. *Journal of the American Medical Association*. 2007; 298:1787-93.
- [11] Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry Annual Report 2010. Bethesda: Cystic Fibrosis Foundation; 2012.
- [12] Boyle MP, Boeck K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. *The Lancet*. 2013; 1:158-63.
- [13] Kass RS. Channelopathies: novel insights into molecular and genetic mechanisms of human disease. *The Journal of Clinical Investigation*. 2005; 115:1986-89.
- [14] Sloane PA, Rowe SM. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein repair as a therapeutic strategy in cystic fibrosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2010; 16:591-97.
- [15] Zaibak F, Williamson R. Genetics and genomics: providing new opportunities for the translation of basic research to clinical care for cystic fibrosis. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2008; 2:1-5.
- [16] Cutting GR. Modifier genetics: cystic fibrosis. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. 2006; 6:237-60.
- [17] Ren A, *et al.* MAST205 Competes with Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR): associated Ligand for Binding to CFTR to Regulate CFTR-mediated Fluid Transport. *The journal of biological chemistry*. 2013; 288:12325-34.
- [18] Dalcin PTR, Silva FAA. Fibrose cística no adulto: aspectos diagnósticos e terapêuticos. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2008; 34:107-17.
- [19] Salvatore D, *et al.* An overview of international literature from cystic fibrosis registries. Part 3. Disease incidence, genotype/phenotype correlation, microbiology, pregnancy, clinical complications, lung transplantation, and miscellanea. *Journal of Cystic Fibrosis*, 2011; 10:71-85
- [20] Firmida MC, Marques BL, Costa CH. Fisiopatologia e manifestações clínicas da fibrose cística. *Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto*. 2011; 10: 46-58.
- [21] Grasemann H, Ratjen F. Early lung disease in cystic fibrosis. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2013; 1:148-57.
- [22] Coutinho HDM, Falcão-Silva VS, Gonçalves GF. Pulmonary bacterial pathogens in cystic fibrosis patients and antibiotic therapy: a tool for the health workers. *International Archives of Medicine*. 2008; 24:1-7.
- [23] Pier GB. The challenges and promises of new therapies for cystic fibrosis. *The Journal of Experimental Medicine*. 2012; 9: 1235-9.
- [24] Lipumaa JJ. The Changing Microbial Epidemiology in Cystic Fibrosis. *Clinic Microbiology Reviews*. 2010; 23:299-323.
- [25] Wise SK, *et al.* Presence of Fungus in Sinus Cultures of Cystic Fibrosis. *American Journal of Rhinology*. 2005; 19:47-51.
- [26] Amin R, *et al.* The Effect of Chronic Infection with *Aspergillus fumigatus* on Lung Function and Hospitalization in Patients with Cystic Fibrosis. *Chest*. 2010; 137:171-6.
- [27] Zemanick ET, *et al.* Measuring and improving respiratory outcomes in cystic fibrosis lung disease: Opportunities and challenges to therapy. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2010; 9:1-16.
- [28] Strausbaugh SD, Davis PB. Cystic Fibrosis: A Review of Epidemiology and Pathobiology. *Clinical Chest Medicine*. 2007; 28:279-88.
- [29] Walkowiak J, Lisowska A, Blaszczynsk M. The changing face of the exocrine pancreas in cystic fibrosis: pancreatic sufficiency, pancreatitis and genotype. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2008; 20:157-60.
- [30] Augarten A, *et al.* The changing face of the exocrine pancreas in cystic fibrosis: the correlation between pancreatic status, pancreatitis and cystic fibrosis genotype. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2008; 20:164-8.
- [31] Imrie CW, *et al.* Review article: enzyme supplementation in cystic fibrosis, chronic pancreatitis, pancreatic and periampullary cancer. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2010; 32:1-25.
- [32] Herrmann U, Dockter G, Lammert F. Cystic fibrosis associated liver disease. *Best Practice Research of Clinical Gastroenterology*. 2010; 24:585-92.
- [33] Debray D, *et al.* Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2011; 10:S29-S36.
- [34] Plant BJ, *et al.* Management of comorbidities in older patients with cystic fibrosis. *The Lancet*. 2013; 1:164-74.
- [35] Van der Doef HP, *et al.* Intestinal obstruction syndromes in cystic fibrosis: meconium ileus, distal intestinal obstruction syndrome, and constipation. *Current Gastroenterology Reports*. 2011; 13:265-70.
- [36] Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *The New England Journal of Medicine*. 2005; 352:1992-2001.
- [37] Smith HC. Fertility in Men with Cystic Fibrosis Assessment, investigations and management. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2010; 11:80-83.
- [38] Nazareth D, Walshaw M. A review of renal disease in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2013; 1-9.
- [39] Moran A, *et al.* Epidemiology, pathophysiology, and prognostic implications of cystic fibrosis-related diabetes: a technical review. *Diabetes Care*. 2010; 33:2677-83.
- [40] Gore AP, Kwon SH, Stenbit AE. A roadmap to the brittle bones of cystic fibrosis. *Journal of Osteoporosis*. 2010; 2011:1-10.
- [41] De Boeck K, *et al.* Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax*. 2006; 7:627-35.
- [42] Castellani C, *et al.* Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2008; 7:179-96.
- [43] Farrell PM, *et al.* Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *The Journal of Pediatrics*. 2008; 153:S4-S14.
- [44] Dal'Maso VB, *et al.* Diagnostic contribution of molecular analysis of the cystic fibrosis transmembrane

conductance regulator gene in patients suspected of having mild or atypical cystic fibrosis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2013; 39:181-9.

- [45] Krczeski B, Cutting G. Diagnosis of cystic fibrosis, CFTR-related disease and screening. *Progress in Respiratory Research*. 2006; 34:69-76.

The logo for BJSCR (Brazilian Journal of Surgical and Clinical Research) features the letters 'BJSCR' in a bold, yellow, sans-serif font. The letters are set against a dark blue, circular background that has a subtle glow and a slight reflection effect below it.

QUALIDADE DE VIDA EM PORTADORES DE ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO: UMA REVISÃO DA LITERATURA

QUALITY OF LIFE IN STROKE PATIENTS: A REVIEW OF THE LITERATURE

VANDERSON MIGUEL DA COSTA^{1*}, KARINA ALONSO BERNARDI DA COSTA², MARCOS FRANCISCO PEREIRA LOBRIGATTE³, RAPHAEL RICARDO DE OLIVEIRA⁴, ALESSANDRO ARAÚJO FALCHEMBAK⁵, ANDRÉ LUIZ PERIN VILLELA DE ANDRADE⁶, LÍGIA MARQUES VIEIRA⁷, ANDERSON BARBOSA BATISTA⁵, ALTEMAR BOEIRA DE ARAÚJO⁷

1. Enfermeiro Especialista, Acadêmico do curso de graduação em Medicina da Faculdade Ingá; 2. Enfermeira; 3. Farmacêutico, Acadêmico do curso de graduação em Medicina da Faculdade Ingá; 4. Cirurgião-Dentista, Mestre em Odontologia, Especialista em Prótese Dentária e Médico pela Faculdade Ingá; 5. Médico pela Faculdade Ingá; 6. Cirurgião-Dentista e Acadêmico do curso de graduação em Medicina da Faculdade Ingá; 7. Acadêmico(a) do curso de graduação em Medicina da Faculdade Ingá.

* Rua Elias Reis Lopes, 720, Centro, Marilândia do Sul/PR. CEP: 86825000. vmiguelcosta@yahoo.com.br

Recebido em 10/07/2015. Aceito para publicação em 22/07/2015

RESUMO

O acidente vascular encefálico (AVE) é a causa mais frequente de morbidade relacionado a inabilidades crônicas de adultos em todo o mundo. Sequelas motoras e/ou cognitivas podem prejudicar a realização das atividades da vida diária (AVD) e levar a diminuição na qualidade de vida (QV). O objetivo do estudo foi avaliar a qualidade de vida de pacientes que sofreram acidente vascular encefálico, bem como retratar esta patologia. Trata-se de um estudo de revisão, utilizando-se banco de dados e palavras-chave. Utilizaram-se quadros sinópticos para discussão. Constatou-se que a qualidade de vida do paciente pós-AVC foi consideravelmente prejudicada, sendo importante que a equipe multidisciplinar aplique instrumentos de avaliação da qualidade de vida e desenvolva ações para melhoria da qualidade de vida desses pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: Acidente vascular encefálico, acidente vascular cerebral, qualidade de vida, atividades da vida diária.

ABSTRACT

The stroke is the most frequent cause of morbidity related to chronic disabilities of adults worldwide. Sequels motor and/or cognitive impairments can affect the performance of activities of daily living and lead to decreased quality of life (QOL). The aim of the study was to evaluate the quality of life of patients who have suffered stroke, as well as portraying this pathology. This is a review study, using database and keywords. We used synoptic charts for discussion. It was found that the quality of life of patients after stroke was significantly impaired, it is important that the multidisciplinary team applies instruments for assessing the quality of life and develop actions to improve the quality of life of these patients.

KEYWORDS: Stroke, quality of life, activities of daily living.

1. INTRODUÇÃO

Acidente Vascular Encefálico

O acidente vascular encefálico (AVE) é uma das principais causas de mortalidade e a causa mais frequente de morbidade relacionado a inabilidades crônicas em indivíduos adultos em todo o mundo¹. Sequelas motoras e/ou cognitivas dele decorrentes têm importante impacto na autonomia e independência dos indivíduos. Após um AVE, aproximadamente um terço dos pacientes pode permanecer com limitações no plano físico, comunicativo, comportamental ou humor, o que resulta em dependência de outros para a realização das atividades da vida diária (AVD) e por vezes isolamento social².

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) o Brasil é o sexto país com maior número de vítimas de AVE, perdendo para China, Índia, Rússia, EUA, e Japão^{3,4}. No Brasil o AVE compete com o trauma como terceira causa de mortalidade. A sua incidência ocorre igualmente em ambos os sexos e, principalmente após 50 anos de idade. O AVE é a primeira causa de incapacitação no mundo, sendo responsáveis por 40% das aposentadorias precoces e cerca de 4,5 milhões de pessoas morrem de AVE a cada ano^{3,4}.

No final do século XX houve um aumento na prevalência de doenças crônicas devido às melhores condições de informação e prevenção e das doenças infecciosas, mas, também, por um aumento significativo da faixa etária da população que adota hábitos de vida pouco saudáveis⁵.

Com o envelhecimento populacional, aumenta o número de pessoas que apresentam doenças e incapacidades crônicas e que, geralmente, vem acompanhado de aumento da expectativa de vida ao nascer. Neste contexto, o AVE também deve aumentar seus índices⁶.

A incidência anual dos últimos estudos populacionais é de 300 a 500 para cada 100.000 pessoas, o que traduz uma alta taxa de letalidade e morbidade, além da implicação em altos custos. Alguns dados revelam que nos Estados Unidos o custo com a doença, em 2004, foi de 53,6 milhões de dólares⁷. No Brasil a importância das Doenças Cerebrovasculares (DCV) para o Sistema de Saúde pode ser estimada pelo fato de representar 8,2 % das internações e 19 % dos custos hospitalares do Instituto Nacional de Assistência Médica da Previdência Social⁸.

Zetola *et al.* (2001)⁹, afirmam que o AVE apresenta incidência entre a 7^o e 8^o década de vida, quando associado aos distúrbios metabólicos e doenças cardíacas e que, quando relacionado a outros fatores de risco como os distúrbios da coagulação, as doenças inflamatórias e imunológicas, bem como uso de drogas, o AVE pode ocorrer mais precocemente.

Costa & Duarte (2002)¹⁰, ressaltam que o AVE não é somente uma doença que acomete idosos, sendo a terceira causa de mortalidade de pessoas de meia idade, o que reforça seu *status* como problema de saúde pública no Brasil.

Os fatores de risco para acidente vascular encefálico podem ser divididos em modificáveis e não modificáveis. Os fatores modificáveis são: hipertensão arterial, tabagismo, sedentarismo, dieta, consumo excessivo de álcool, sobrepeso e diabetes. Os não modificáveis são idade, sexo, história familiar e genética.

Qualidade de Vida

Com os avanços científico e tecnológico na área da saúde, resultando em aumento na expectativa de vida e possibilidade de tratamento de doenças antes letais, questionou-se, por volta de 1970, a necessidade de se avaliar como era viver esse “tempo a mais”. Neste contexto é que foi introduzido o conceito de qualidade de vida (QV) como forma de avaliar ou medir um desfecho na área da saúde⁵.

O conceito de QV é considerado subjetivo e frequentemente é relacionado e pode sofrer influência de outros termos paralelos como satisfação com a vida e/ou bem estar físico, emocional, social, econômico, cultural e espiritual¹¹. Sendo assim, vários foram os modelos propostos ao longo do tempo e continuam sendo estudados e renovados, dada a imprecisão e a falta de consenso para elaboração de um único conceito que consiga definir adequadamente a QV.

No entanto, alguns conceitos foram elaborados para embasar teoricamente o crescente número de instrumentos para avaliação da QV nas diferentes áreas do conhecimento. Dentre eles, um dos mais utilizados na atualidade é o proposto pela Organização Mundial de Saúde, em 1995, segundo o qual QV “é a percepção do indivíduo acerca de sua posição na vida, no contexto de sua cultura e no sistema de valores em que vive e em relação a suas expectativas, objetivos, padrões e preocupações”¹².

As avaliações de QV proporcionam aos pesquisadores e profissionais da saúde, novos direcionamentos para a prática clínica, aos processos de reabilitação e aos programas de desenvolvimento científico.

Há que se lembrar, que o investimento na prevenção de AVE é decisivo, não só para garantir a QV aos indivíduos e seus familiares, mas também para evitar gastos desnecessários com hospitalização, que se tornam mais onerosos a cada dia, em razão do alto grau de sofisticação em que se encontra a medicina moderna.

Equipe de Saúde Multiprofissional

Atualmente, a equipe de saúde tem buscado novas formas, metodologias e/ou teóricas que possam embasar a sua prática clínica diária e, nesta busca, pode-se notar o imperativo do conhecimento científico, das realidades de assistência à saúde, dos recursos disponíveis, da pessoa cuidada, sua família, entre outros. A busca dessas informações tem como objetivo servir de base para o planejamento de uma assistência holística e, sobretudo, humanizada.

A equipe multiprofissional deve estar também consciente de que as doenças físicas podem assumir uma variedade de formas, mas é no âmbito familiar que elas vão ser resolvidas. Cuidar de pessoas vítimas de AVE, no domicílio, é algo que tem se tornado cada vez mais frequente no cotidiano das famílias. A gestão hospitalar prega que o paciente deve receber alta o mais rápido possível, fazendo com que os profissionais de saúde tenham um grande desafio^{13,14}.

Durante a permanência do paciente no hospital, a equipe deve conscientizar e interagir com os familiares, esclarecendo dúvidas e repassando novos conhecimentos, preparando a família que irá prestar assistência de cuidados domiciliares ao paciente¹⁴.

Todavia, o desconhecimento das atividades a serem desenvolvidas no domicílio e o medo de enfrentamento das dificuldades que envolvem o cuidado das vítimas de AVE, podem gerar sofrimento, incertezas, medo e insatisfações, prejudicando ainda mais a QV do paciente^{13,14}.

Conhecer os fatores geradores desses sentimentos no cuidador e no próprio paciente pode contribuir para a determinação das atividades educacionais a serem

desenvolvidas pela equipe multiprofissional no preparo de pacientes e cuidadores para alta hospitalar. Agindo assim, pode-se obter a redução da ansiedade antes da alta e envolvimento mais ativo do paciente e seus familiares no aprendizado do cuidado domiciliar, bem como para sua reinserção social e retomada das atividades do seu dia-dia, favorecendo a uma melhor a QV do paciente^{13,14}.

Desta forma, a equipe deve desenvolver um método que favoreça o planejamento, a implementação do processo, e a avaliação de medidas terapêuticas voltadas para educação e promoção de saúde com maior atenção para o autocuidado, e incentivar o envolvimento e a participação do paciente. No que se refere ao processo de reabilitação a equipe tem o papel de orientar os familiares ou o cuidador que irá realizar os cuidados diários em domicílio^{13,15}.

O objetivo do estudo foi discutir sobre a qualidade de vida dos portadores de AVE em relação aos aspectos físico, psicológico, as relações sociais e o meio ambiente.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se uma revisão bibliográfica, do tipo descritiva e quantitativa, com busca de artigos às bases de dados SCIELO, BDEF e LILACS, utilizando-se as palavras-chave qualidade de vida e acidente vascular encefálico.

Crítérios de inclusão dos artigos: tratem de estudos pertinentes ao tema, período de publicação não superior a dez anos (de 2000 a 2010) e artigos redigidos em português.

Foram encontrados vinte artigos, mas somente quatro se adequaram aos critérios de inclusão. Os resultados de cada um dos quatro artigos foram apresentados em quadros sinópticos, para facilitar a compreensão, respeitando a sequência cronológica do artigo mais recente até o mais antigo.

3. DESENVOLVIMENTO

O artigo do Quadro 1 refere que, dentre os pacientes atendidos no ambulatório de neurologia de uma clínica de fisioterapia, o AVC foi o diagnóstico clínico mais freqüente, principalmente o do tipo isquêmico, acometendo predominantemente pessoas idosas, do gênero masculino e da raça negra. Esses achados corroboram a literatura que mostra que com o aumento da longevidade ocorrido nos últimos anos há uma tendência de maior incidência e prevalência de AVC, acometendo principalmente a faixa etária acima de 60 anos. Dentre as doenças associadas, foram encontrados uma grande incidência, em ordem decrescente, de hipertensão arterial severa, hipercolesterolemia e

diabetes mellitus. Essas doenças têm sido apontadas na literatura como facilitadoras da ocorrência de AVC¹⁶.

Quadro 1. Qualidade de Vida em pacientes com Acidente Vascular Cerebral. **Fonte:** Rev Neurociência; vol. 18(2):139-44.; 2010.

| Título do Artigo | Autores | Objetivos | Ano | Método | Resultados | Conclusão |
|---|--|---|------|--------------------|--|---|
| Qualidade de Vida em pacientes com Acidente Vascular Cerebral | Paula Luciana Scalzo; Edifrance Sá de Souza; Aline Gracielle de Oliveira Moreira e Daniela Aparecida Forzan Vieira | Determinar o perfil e avaliar QV dos pacientes com diagnóstico clínico de AVC | 2010 | Estudo qualitativo | Foram avaliados 47 pacientes (27 homens e 20 mulheres), com idade média de 60,4 anos. Foram observados baixos escores em todos os domínios do SF-36, principalmente nos aspectos físicos e capacidade funcional. | Os resultados corroboram outros estudos que mostram a piora da QV em sobreviventes de AVC, principalmente pelo comprometimento dos aspectos físicos e capacidade funcional. |

No estudo do Quadro 2 verificou-se que houve grande variação quanto aos instrumentos de avaliação da QV utilizados e os resultados obtidos. A maioria utilizou instrumentos genéricos do tipo perfil, o que pode favorecer a comparação entre populações distintas e a avaliação simultânea de várias áreas ou domínios. O mais freqüente foi o SF-36. Este instrumento está traduzido para vários idiomas, e é largamente utilizado na população que sofreu AVC¹⁷.

A escolha do instrumento é item importante, que deve ser associado ao objetivo do estudo e sua disponibilidade no idioma e no contexto cultural da população-alvo. Além disso, é fundamental saber em que construto ele se fundamenta¹⁸.

Quadro 2. Qualidade de Vida em Sobreviventes de Acidente Vascular Cerebral – instrumentos de avaliação e seus resultados. **Fonte:** J. Brasileiro de Psiquiatria; vol.57(2): 148-156; 2008.

| Título do artigo | Nome dos autores | Objetivos | Ano | Método | Resultados | Conclusão |
|---|--|---|------|---|---|--|
| Qualidade de Vida em Sobreviventes de Acidente Vascular Cerebral – instrumentos de avaliação e seus resultados. | Juliana Ferreira Mota; Rodrigo Nicolato. | identificar os instrumentos genéricos e específicos utilizados na avaliação da qualidade de vida e os seus resultados em sobreviventes de acidente vascular cerebral. | 2008 | Revisão da literatura dos últimos 10 anos, com população acima de 18 anos, nos bancos de dados LILACS e MEDLINE, cujas publicações utilizassem instrumentos padronizados e validados no país de origem. | Consideraram-se 96 estudos e 31 entraram neste trabalho, de acordo com os critérios de inclusão. Foram encontrados 5 tipos diferentes de instrumentos genéricos/perfil; 9 genérico/utility e 2 específicos. O mais freqüente foi o SF-36, em 45,2% dos estudos. De modo geral, os sujeitos no pós-AVC possuíam pior QV do que aqueles que não sofreram o evento | Foram encontrados 16 instrumentos para avaliação da QV. A baixa QV foi prevalente nos sobreviventes pós-AVC e se correlacionou com a função física, a depressão, o sexo e a idade. |

Como demonstrado no Quadro 3, o estudo aponta que as relações familiares são relevantes no que se refere à troca de amor, afeto, respeito e valores, pois, contribuem para o envelhecimento saudável¹⁸. O desenvolvimento e a busca de amizades e relacionamentos íntimos são essenciais quando as

peças precisam uma das outras. Os relacionamentos interdependentes e complementares, caracterizados pela ajuda que um oferece ao outro, quando necessário, viabilizam o suporte de segurança e amparo, relevantes para a sobrevivência ao longo dos anos e primordiais na velhice¹⁹.

Quadro 3. O Idoso após acidente Vascular Cerebral: Alterações no relacionamento Familiar. **Fonte:** Rev Latino Americana de Enfermagem; vol.14(3): 364-371; 2006.

| Título do Artigo | Autores | Objetivos | Ano | Método | Resultados | Conclusão |
|--|--|---|------|--|--|---|
| O Idoso após acidente Vascular Cerebral: alterações no relacionamento familiar | Sueli Marques; Rosalina Ap. Partezani Rodrigues e Luciana Kusumota | identificar os idosos atendidos, na Unidade de Emergência de hospital governamental do município de Ribeirão Preto-SP, com diagnóstico o médico de acidente vascular cerebral, e suas respectivas famílias, bem como identificar as alterações no relacionamento familiar, que ocorreram após o evento. | 2006 | Estudo qualitativo e a técnica de Incidentes Críticos, para a coleta de dados. | A análise das consequências revelou as alterações no relacionamento familiar que constituíram 13 subcategorias, 5 positivas e 8 negativas, perfazendo o total de 58 alterações, sendo 30 positivas e 28 negativas. | O Estudo revelou a necessidade de trabalhar com a família para identificar as alterações e desenvolver um plano de ações que possa favorecer as relações e a adaptação da família às demandas, com vistas a melhorar as condições de vida de seus membros, inclusive o idoso. |

Quadro 4 – Influência da variação temporal das atividades de vida diária na qualidade de vida após acidente vascular cerebral. **Fonte:** Rev Publica vol. I: 42-51, 2005.

| Título do Artigo | Autores | Objetivos | Ano | Método | Resultados | Conclusão |
|--|---|---|------|---|---|---|
| Influência da variação temporal das atividades de vida diária na qualidade de vida após acidente vascular cerebral | Fabiola Pimentel Diógenes; Carolina Dutra Gomes Pinheiro; Marina Tostes Miranda Barroso; Aline Braga Galvão Silveira e Tânia Fernandes Campos | Verificar a influência da variação temporal das atividades diárias na qualidade de vida dos pacientes com Acidente Vascular Cerebral. | 2005 | Estudo qualitativo com uso do Social Rhythm Metric (SRM) para determinar a variação temporal e o questionário SF-36 para avaliar qualidade de vida. | A correlação encontrada indicou que a regularidade da variação temporal das atividades da vida diária, contribuiu para maior vitalidade, controle emocional e saúde mental dos pacientes. | Verificou-se que a regularidade da rotina diária de um indivíduo pode ser tão importante para a manutenção dos seus ritmos biológicos, como para a qualidade de vida. Ainda há necessidade de avaliar pacientes nos estágios mais precoces do Acidente Vascular Cerebral. |

O estudo apontado no Quadro 4 mostra que a variação temporal das atividades da vida diária foi semelhante entre os pacientes pós-AVC e os indivíduos controle, sugerindo a integridade dos mecanismos de sincronização com o ambiente, no estágio crônico do AVC. A regularidade da variação temporal das AVDs foi correlacionada com a qualidade de vida contribuindo para maior vitalidade, maior controle emocional e saúde mental dos pacientes avaliados. Estudos mostram que a

exposição a estímulos fóticos e a pistas temporais como atividade física e social podem restabelecer regularidade do ciclo vigília/sono e melhorar o sono noturno, o alerta durante o dia, o humor e o desempenho neuropsicológico²⁰.

4. CONCLUSÕES

O AVE pode causar uma variedade de déficits neurológicos que acarretam a presença de sequelas, comprometendo o desempenho para o autocuidado e a manutenção da vida. Além das consequências físicas, as funções psicológicas e sócias também se alteram, comprometendo a estrutura, o desenvolvimento e o funcionamento familiar. A dinâmica familiar pode influenciar de maneira positiva ou negativa sobre um ou mais de seus membros. A atuação de uma equipe multidisciplinar pode favorecer relações e adaptação da família às demandas.

Em todos os artigos apresentados, a qualidade de vida do paciente pós-AVC foi consideravelmente prejudicada. Os escores apresentados foram muito baixos. Faz-se imprescindível que a equipe de saúde desenvolva projetos que facilitem e melhorem a qualidade de vida desse sujeito. É necessário também, que a equipe saiba a importância do uso dos instrumentos que avaliam a QV, para utilizá-los como ferramenta no rastreamento e acompanhamento dos sobreviventes de AVE.

REFERÊNCIAS

- [1]. Hilari K, Wiggins RD, Roy P, Byng S, Smith SC. Predictors of health-related quality of life (HRQL) in people with chronic aphasia. *Aphasiology*. 2003;17(4):365-81.
- [2]. Sturm JW, Dowan GA, Dewey HM, Macdonnell RAL, Gilligan AK, Srikanth V, et al. Quality of life after stroke – the North East Melbourne Stroke incidence Study (NEMESIS). *Stroke*. 2004; 35:2340-5
- [3]. Oliveira BFM, Parolin MKF, Teixeira Jr, EV. Trauma atendimento pré-hospitalar. 2. ed. São Paulo: Atheneu 2007.
- [4]. Warburton E. in: Manejo do AVC. Evidência clínica: conciso. Porto Alegre, Ed Artmed, 11º Ed, 2005.
- [5]. Fleck MPA. A avaliação de qualidade de vida: guia para profissionais de saúde; Ed. Artmed; Porto Alegre. 2008.
- [6]. Falcao IV, Carvalho EMF, Barreto KML, Lessa FJD, Leite VMM. Acidente vascular cerebral precoce: implicações para adultos em idade produtiva atendidos pelo Sistema Único de Saúde. *Rev Bras Saude Mater Infant*. 2004; 4(1):95-101.
- [7]. Makuiyama TY, Battistella LR, Litvoc J, Martins LC. Estudo sobre a qualidade de vida de pacientes hemiplégicos por acidente vascular cerebral e de seus cuidadores, *Acta Fisiatr*. 2004; 11(3):106-9.
- [8]. Radanovic M. Característica do atendimento de pacientes com acidente vascular cerebral em hospital secundário.

- Arq Neuropsiquiatr. 2000; 58(1): 99-106.
- [9]. Zetola VHF, *et al.* Acidente vascular cerebral em pacientes jovens análise de 164 casos. Arquivos de Neuropsiquiatria. 2001; 59(3-B):740-745.
<http://www.ibge.gov.br/ibgeteen/pesquisas/fecundidade.html>, IBGE 2002. Fonte: Censo demografico 2000, Fecundidade e mortalidade infantil, resultados preliminares de amostra.
- [10]. Costa AM, Duarte E. Atividade física e a relação com a qualidade de vida, de pessoas com seqüelas de acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI). Rev Bras Ciên e Mov. Brasília. 2002; 10(1):47-56.
- [11]. Seidl EMF, Zannon CMLC. Qualidade de vida e saúde: aspectos conceituais e metodológicos. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro. 2004; 20(2):580-8.
- [12]. The Whoqol Group. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. Soc Sci Med. 1995; 41:1403-10.
- [13]. Bocchi SCM, Angelo M. Interação cuidador familiar-pessoa com AVC: autonomia compartilhada. Ciênc. saúde coletiva [online]. 2005; 10(3):729-38.
- [14]. Perlini NMOG, Faro ACM. Cuidar de pessoa incapacitada por acidente vascular cerebral no domicílio: o fazer do cuidador domiciliar, Rev Esc Enferm USP 2005; 39(2):154-63.
- [15]. Gomes SR, Senna M. Assistência de enfermagem a pessoa com acidente vascular cerebral. Cogitare Enferm. 2008; 13(2):220-6.
- [16]. Mayo NE, Wood-Dauphinee S, Cote R, Duncan L, Carlton J. Actiaty, participation, and quality of life 6 months poststroke. Arch Phys Med Rehabil. 2002; 83:1035-42
- [17]. Haan RJ. Measuring quality of life after stroke using the SF-36. Stroke. 2002; 33:1176-7.
- [18]. Oliveira TC, Araujo TL. Mecanismos desenvolvidos por idosos para enfrentar a Hipertensão Arterial. Ver. Esc. Enfermagem USP 2002; 36(3):276-81.
- [19]. Crose R. Por que as mulheres vivem mais que os homens: e o que eles podem aprender com elas. Rio de Janeiro (RJ): Editora Rosa dos Tempos. 1999.
- [20]. Naylor E, Penev PD, Orbeta L, Janssen I, Ortiz R, Colecchia EF, Keng M, Finkel SE, Zee PC. Daily social and physical activity increases slow-wave sleep and daytime neuropsychological performance in the elderly. Sleep. 2000; 23:87-95.



EVENTOS MUSCULARES ADVERSOS EM USUÁRIOS DE SINVASTATINA: UMA REVISÃO FARMACOEPIDEMIOLÓGICA

MUSCULAR ADVERSE EVENTS ON SIMVASTATIN'S USERS: A PHARMACOEPIDEMIOLOGIC REVIEW

MARCOS FRANCISCO PEREIRA LOBRIGATTE^{1*}, VANDERSON MIGUEL DA COSTA², EMANNUEL ORQUIDES PEREIRA LOBRIGATTE³, RAPHAEL RICARDO DE OLIVEIRA⁴, LÍGIA MARQUES VIEIRA⁵, WANDERLISTER DUQUE TAVARES⁶

1. Farmacêutico, Acadêmico do curso de graduação em Medicina da Faculdade Ingá; 2. Acadêmico do curso de graduação em Medicina da Faculdade Ingá; 3. Enfermeiro pela Faculdade Ingá; 4. Cirurgião-Dentista, Mestre em Odontologia, Especialista em Prótese Dentária e Médico pela Faculdade Ingá. 5. Acadêmico do curso de graduação em Medicina da Faculdade Ingá; 6. Médico pela Faculdade Ingá.

* Av. Goioerê, 1599, apto 501, Centro, Campo Mourão/PR. CEP: 87303-110. marcosfpl@yahoo.com.br

Recebido em 10/07/2015. Aceito para publicação em 22/07/2015

RESUMO

As estatinas, sobretudo a sinvastatina, são medicamentos muito utilizados pela população. Apesar de ser o tratamento de escolha para hipercolesterolemia, as estatinas podem causar eventos adversos (EA); o mais comum e reconhecido é o muscular. Esses EA podem prejudicar a qualidade de vida do usuário e diminuir a adesão ao tratamento. O objetivo do estudo foi analisar os EA da sinvastatina em relação às suas definições encontradas na literatura, aos fatores de risco, à frequência na população e aos marcadores bioquímicos.

PALAVRAS-CHAVE: Estatinas, sinvastatina, miopatia, evento adverso a medicamento, atenção primária em saúde.

ABSTRACT

Statins, particularly simvastatin, are drugs widely used by the population. Despite being the first choice treatment for hypercholesterolemia, statins can cause adverse events (AE); the most common and recognized is the muscular. These EA can impair quality of life and decrease the user's adherence to treatment. The aim of the study was to analyze the EA of simvastatin regarding to their definitions in the literature, risk factors, frequency in the population and biochemical markers.

KEYWORDS: Statins, simvastatin, myopathy, adverse drug event, primary health care.

1. INTRODUÇÃO

O uso de estatinas e a probabilidade de ser utilizadas em altas doses pela população têm aumentado anualmente^{1,2-5}. Nos EUA, em 2010, a sinvastatina foi o segundo medicamento mais prescrito, com 94,1 milhões de prescrições e os reguladores lipídicos foram a classe terapêutica mais prescrita⁶. Apesar de ser o tratamento de primeira escolha para hipercolesterolemia⁷, fornecendo benefícios clínicos na prevenção primária e secundária para eventos cardiovasculares e formando a base da terapia para a aterosclerose, as estatinas podem causar importantes eventos adversos (EA)^{8,9}.

Com a retirada da cerivastatina (agosto de 2001) do mercado mundial, como resultado de uma elevada taxa de rabdomiólise fatal e com mudanças na prática clínica para os padrões de controle do colesterol, as preocupações sobre a segurança das estatinas têm aumentado^{10,11}.

Os EA mais comuns e reconhecidas com as estatinas são: musculares e hepáticos¹². Os EA musculares podem se apresentar desde uma elevação assintomática da creatinoquinase (CK), queixas musculares leves (dor, câimbra, fraqueza muscular) até rabdomiólise com falha renal e risco de morte. Os EA hepáticos se apresentam com níveis elevados das transaminases, porém sem evidência de hepatotoxicidade^{13,14}.

As queixas musculares leves e moderadas podem afetar a qualidade de vida dos pacientes e a adesão ao

tratamento, sendo um problema significativo para os usuários de sinvastatina, ao deixar de fazer uso de um medicamento protetor do sistema cardiocirculatório¹⁵.

Além das queixas musculares relacionadas às estatinas, um amplo espectro de doenças podem levar a tais queixas: doenças metabólicas, infecciosas, psiquiátricas, endócrinas, neurológicas, neoplásicas e osteocondro-musculares¹⁶. No entanto, o reumatismo é o responsável pela maioria das queixas musculoesqueléticas¹⁷. A incidência e a prevalência das queixas podem variar em razão de fatores psicossociais, ocupacionais, idade, estilo de vida, gênero, etnia e aspectos regionais¹⁸.

A epidemiologia da miopatia associada à estatina é pouco descrita e geralmente direcionada a rabdomiólise¹⁵.

Como os fatores de risco, a apresentação e o impacto dos EA musculares leves e moderados devidos às estatinas, são pouco conhecidos¹⁹, o objetivo desse estudo foi analisar os EA da sinvastatina em relação às suas definições encontradas na literatura, aos fatores de risco, à frequência na população, bem como os marcadores bioquímicos.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se uma revisão da literatura por meio de bancos de dados MEDLINE, LILACS e SCIELO. Os critérios de inclusão foram: estudos com humanos, artigos publicados em língua inglesa, espanhola e portuguesa e artigos publicados entre 1990 e 2012.

Para a busca dos artigos utilizou-se a estratégia *Mesh Database* com os seguintes descritores: estatinas, HMG-CoA redutase, sinvastatina, miopatia, evento adverso a medicamento, toxicidade a drogas e atenção primária em saúde, com os respectivos termos na língua inglesa.

3. DESENVOLVIMENTO

Definições

Miopatia: termo geral que se refere a qualquer doença muscular¹⁸. A partir da miopatia pode-se derivar as situações abaixo:

Elevação assintomática da [CK]: elevações na concentração da CK, sem sintomas musculares¹⁸.

Mialgia: se refere às queixas ou sintomas musculares relacionadas à dor, câimbras e sensação de fraqueza, sem alteração da [CK]¹⁸⁻²⁰.

Miosite: se refere aos sintomas musculares com elevações na [CK]¹⁸. Duas categorias de miosite são propostas¹¹: a) miosite leve, com elevações da [CK] entre 1 a 3 vezes o limite superior de normalidade

(LSN); b) miosite grave, com elevações na CK entre 3 a 10 vezes o LSN.

Rabdomiólise: se refere aos sintomas musculares com marcante elevação na CK, normalmente acima de 10 vezes o LSN e com elevação na creatinina (geralmente com urina marrom e mioglobina urinária)¹⁸.

Fatores de risco

O risco para os EA das estatinas se eleva quando há aumento na concentração sanguínea da droga, favorecido pelas alterações no metabolismo e no volume de distribuição da droga no organismo. No entanto, destaca-se que os fatores de risco são pouco entendidos¹⁷.

O risco de miopatia associada à estatina pode ser minimizado através da identificação dos pacientes vulneráveis e/ou das condições predisponentes para os EA²¹.

São fatores de risco relacionados ao paciente^{18,22-24}:

- Gênero feminino;
- Idade avançada (especialmente > 80 anos);
- Polimedicação (≥ 5 medicamentos);
- Altas doses de estatinas (para a sinvastatina, 80mg);
- Insuficiência renal e hepática;
- Hipotireoidismo;
- Diabetes *mellitus*;
- Consumo abusivo de álcool;
- Baixo índice de massa corpórea ($IMC \leq 18,5$);
- Cirurgia com alta demanda metabólica;
- Exercício físico extenuante.

São fatores de risco predisponentes às interações com estatinas^{7,25,26}:

- Administração concomitante de inibidores do citocromo P (CYP) 450: antibióticos macrolídeos (azitromicina, claritromicina, eritromicina), ciclosporina, antifúngicos (fluconazol, itraconazol, cetoconazol, nafazodona), antivirais - inibidores da protease (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), amiodarona, antagonistas do cálcio (diltiazem, verapamil, anlodipino) e varfarina;
- Administração concomitante de inibidores da glicuronidação, como os fibratos;
- Administração concomitante de ácido nicotínico.

A toxicidade das estatinas é dose-dependente. Drogas que aumentam a sua concentração sanguínea aumentam também o risco de danos musculares²⁷.

Estudos mostram que o risco de miopatia com sinvastatina é aumentado com o uso de algumas drogas que inibem sua via de metabolização, o citocromo P450 (CYP), isoforma CYP 3A4. Além das drogas inibidoras do CYP 3A4, existem outras que

agem com diferentes mecanismos de interação e que também podem aumentar o risco de miopatia com sinvastatina: fibratos e niacina^{7,27,28}.

Estimativas de frequência de eventos adversos

Quase todas as estimativas mostraram que as taxas de miopatia são baseadas em EA notificados em ensaios clínicos que avaliaram a eficácia de estatinas para redução do risco cardiovascular¹¹. A maioria dos ensaios clínicos não foram desenhados, especificamente, para avaliar ou detectar queixas musculares, nem elevações na CK <10X o LSN. As dores e fraquezas musculares estão entre os EA mais comuns descritos pelos usuários de estatinas. É instigante e curioso o não estabelecimento de algum inquérito validado ou instrumento de diagnóstico padronizado para avaliar a mialgia e a fraqueza muscular nos ensaios clínicos^{29,30}.

Outra dificuldade é que há falta de definições padronizadas para os EA musculares³¹.

A taxa de ocorrência de sintomas musculares é provável que esteja subestimada em ensaios clínicos devido à exclusão de pacientes com maiores probabilidades para o desenvolvimento de tais sintomas (pacientes mais velhos, com mais comorbidades, com história de sintomas musculares ou elevações na CK) e a omissão de sintomas leves em entrevistas com pacientes e nos relatórios de EA de ensaios clínicos^{15,32}. Devido aos rigorosos critérios de inclusão/ exclusão utilizados em ensaios clínicos, as taxas de miopatia resultantes não podem ser generalizados para a prática clínica baseada na comunidade^{30,33}.

Dados de estudos de revisões sistemáticas, meta-análises, ensaios clínicos, ensaios observacionais e pós-marketing indicam que a mialgia associada à estatina afeta aproximadamente 5,0% dos pacientes, com taxas semelhantes ao grupo placebo²⁰. Com relação a este dado, baixa prevalência de miopatia descritas nos ensaios clínicos, alguns pesquisadores têm expressado preocupação de que a verdadeira prevalência de miopatia associada à estatina pode ser subestimada³³.

Na atenção primária, sintomas musculares leves podem ser frequentemente subestimados porque pode haver descuido médico e os pacientes não reportarem tais sintomas³⁴.

A frequência de queixas musculares descritas em outros tipos de estudos parece ser maior que nos ensaios clínicos, com uma frequência de 5% a 10% em pacientes ambulatoriais, proporcionando um reflexo mais adequado da tolerabilidade das estatinas na prática clínica que nos ensaios clínicos. Para altas doses de estatinas, essa frequência pode chegar a 20%^{15,19,10,11}.

Taxas mais altas de queixas musculares na prática clínica refletem a tendência de excluir dos ensaios clínicos randomizados, os pacientes intolerantes às estatinas e com fatores de riscos para toxicidade

muscular (idosos, polimedicados, comprometidos renais e hepáticos)^{23,35}.

Um estudo transversal nas unidades de cuidados primários na Alemanha, envolvendo em torno de mil pacientes (população não selecionada), identificou que o uso de estatina estava associado a um risco de 1,5 vezes para queixas musculares em comparação com a população não usuária³⁶.

Especificamente para sinvastatina na prática clínica, o estudo PRIMO 15 mostra que 18,2% dos 1027 pacientes avaliados, apresentaram sintomas musculares. No entanto, a dose de sinvastatina utilizada neste estudo era de 40mg e 80mg, excluindo a de 20mg.

Revisão sistemática de estudos de coorte e ensaios clínicos randomizados estimam uma taxa dos casos de rabdomiólise de 3 a cada 100.000 pessoas/ ano durante o tratamento com estatinas³⁷.

Uma compilação de ensaios clínicos randomizados revelou, para 83.858 pacientes que receberam estatina ou placebo: 49 casos de miosite e 7 casos de rabdomiólise nos grupo das estatinas, comparados com 44 casos de miosite e 5 casos de rabdomiólise no grupo placebo, não havendo diferença entre os grupos³³.

Estudos mostram que a taxa de rabdomiólise entre atorvastatina, pravastatina e sinvastatina (média de incidência de 4,4 por 100.000 pessoas/ ano de tratamento) foi similar³⁸. No entanto, a rabdomiólise clinicamente importante devido às estatinas é ainda mais rara, com uma incidência fatal de 0,15 mortes para 1 milhão de prescrições³⁹.

Marcadores bioquímicos – Creatinquinase (CK) e alaninoaminotransferase (ALT):

As questões sobre a segurança das estatinas são dirigidas, principalmente, para os efeitos sobre o sistema músculo-esquelético e fígado⁴⁰.

CK e ALT são, respectivamente, marcadores bioquímicos para se determinar danos músculo-esquelético e hepático. Em algumas situações estes marcadores podem ser úteis na determinação e acompanhamento de EA musculares e hepáticas provocadas pelas estatinas. Desde que as estatinas foram introduzidas na prática clínica, a determinação destes marcadores têm sido parte dos protocolos clínicos que regem o uso das estatinas⁴¹.

Estudos controlados de terapia com estatina determinam que os achados laboratoriais anormais sejam clinicamente significativos para ALT, quando o valor for maior que 3 vezes o limite superior de normalidade (LSN). Para CK o valor deve ser maior que 10 vezes o LSN, associado a dores musculares ou fraqueza^{42,43}.

Elevações na CK e ALT ocorrem mais frequentemente com altas doses em relação a baixas doses de estatinas^{44,45}.

Estudo de meta-análise mostrou que a elevação da CK não foi mais frequente e não representou significância estatística quando comparados os pacientes tratados com estatinas (doses moderadas) com o grupo placebo³².

Alguns pacientes apresentam elevação na CK sem sintomas musculares e alguns pacientes apresentaram CK normal com mialgia. Ambas as situações representam lesão muscular, mas a experiência clínica não demonstrou que somente elevações na CK esteja associada à sequelas adversas a longo prazo^{28,46,47}.

Estudos apontam que é desnecessário na prática clínica (com a finalidade de atualizar periodicamente o histórico do paciente assintomático que faz uso de estatina) medir os níveis de CK, porque elevações marcantes clinicamente significativas de CK são raras e geralmente estão relacionadas com esforço físico ou com outras causas. No entanto, a determinação basal de CK (antes do início da terapia com estatina) pode ser considerada útil, sobretudo em pacientes de alto risco para o desenvolvimento de miopatia (idosos, drogas que favorecem a miotoxicidade das estatinas, disfunção renal ou hepática). O nível basal de CK pode fornecer informações importantes se os sintomas musculares desenvolverem mais tarde^{2,35,48,49}.

A taxa de CK deve ser obtida em pacientes sintomáticos (dor muscular ou fraqueza) para ajudar a avaliar a gravidade da lesão muscular e facilitar a decisão de se continuar a terapia ou alterar a dose³⁵.

Uma revisão retrospectiva de registros médicos informatizados na atenção primária à saúde mostrou que o risco de elevações na ALT ou CK clinicamente importante e atribuíveis às estatinas, é baixa. Para 645 pacientes nos quais a CK foi medida, menos de 1,0% apresentavam CK entre 501-1000 U/L (2,5-5 X LSN) sem sintomas musculares, e menos de 0,5% dos pacientes com CK > 1000U/L (>5 X LSN). Para 1002 pacientes cuja ALT foi medida, menos de 0,3% mostrou ALT maior que 2 ou 3 X LSN⁴⁹.

Níveis elevados de transaminases hepáticas foram relatados em 0,5% a 2,0% de pacientes tratados com estatinas². Níveis elevados de transaminases não têm sido relacionados com hepatotoxicidade^{13,14} e são reversíveis com redução da dose ou descontinuação da terapia¹⁸. A progressão para insuficiência hepática devido ao tratamento com estatina é extremamente rara, especialmente quando se considera a magnitude de seu uso em todo o mundo. Relatos de casos muito raros de insuficiência hepática ocorreram em pacientes recebendo terapia com estatina, mas é possível que estes casos representem uma reação idiossincrática à estatina^{2,18,45,50}. Não existe evidência de que as estatinas agravam uma doença hepática existentes¹⁸.

As recomendações para o monitoramento de rotina dos níveis das transaminases, antes e após o início da

terapia com estatinas, utilizados para identificar pacientes em risco de desenvolver lesão hepática, são baseadas em protocolos clínicos e informativos de laboratórios de medicamentos^{2,18,51}.

Por outro lado, de acordo com a evidência clínica disponível, o monitoramento de rotina não resulta em benefício e nem favorece a segurança do paciente em uso de estatina^{35,41,49,50}.

Além disso, o monitoramento de rotina não identifica pacientes que possam apresentar uma reação idiossincrática rara, que poderia levar a uma lesão hepática significativa, durante o uso de estatina³⁵.

4. CONCLUSÕES

Pacientes de alto risco para o desenvolvimento de miopatia podem necessitar de um monitoramento mais cuidadoso para ter boa qualidade de vida.

Recomenda-se a determinação basal de CK (antes do início da terapia com estatina). Para isso, é necessário uma relação próxima entre o paciente e a equipe de saúde, a utilização de exames laboratoriais que ajudam a avaliar os EA das estatinas e a utilização de critérios bem definidos para a tomada de decisão sobre a terapia do paciente, que pode ser apoiada em algoritmos disponíveis na literatura.

Estudos epidemiológicos e de intervenção desenvolvidos na atenção primária em saúde, podem propiciar resultados complementares, permitindo identificar possíveis EA, quando focados no tratamento e acompanhamento de pacientes no serviço de saúde.

REFERÊNCIAS

- [1] Vaughan CJ, Gotto AM. Update on statins: 2003. *Circulation* 2004;110:886-892.
- [2] Jehle AJ. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): final report. *Circulation*. 2002; 106:3143-3421.
- [3] Baxter C, Jones R, Corr L. Time trend analysis and variations in prescribing lipid lowering drugs in general practice. *BMJ*. 1998; 317:1134-35.
- [4] Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HBJr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SCJr, Stone NJ. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004; 110:227-39.
- [5] Koren MJ, Hunninghake DB, ALLIANCE Investigators. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management

- clinics: the ALLIANCE study. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44:1772–1779.
- [6] The Use of Medicines in the United States: review of 2010. IMS Institute for Healthcare Informatics. 2011. Disponível em: http://www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/IMS%20Institute/Static%20File/IHII_UseOfMed_report.pdf access 2011 July 13.
- [7] Bellosta S, Paoletti R, Corsini A. Safety of statins: focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Circulation.* 2004; 109;III-50-III-57.
- [8] Scott RS, Lintott CJ, Wilson MJ. Simvastatin and side effects. *New Zealand Medical Journal* 1991; 104:493–5.
- [9] Wierzbicki AS, Lumb PJ, Semra Y, Chik G, Christ ER, Crook MA. Atorvastatin compared with simvastatin-based therapies in the management of severe familial hyperlipidaemias. *Qjm.* 1999; 92:387–94.
- [10] Franc S, Dejager S, Bruckert E, Chauvenet M, Giral P, Turpin G. A comprehensive description of muscle symptoms associated with lipidlowering drugs. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2003; 17(5–6):459–65.
- [11] Nichols GA, Koro CE. Does statin therapy initiation increase the risk for myopathy? An observational study of 32,225 diabetic and nondiabetic patients. *Clin Ther.* 2007; 29(8):1761-1770.
- [12] Jacobson TA. The safety of aggressive statin therapy: how much can low-density lipoprotein cholesterol be lowered? *Mayo Clin Proc* 2006 ;81(9):1225-31.
- [13] Vuppalanchi R, Teal E, Chalasani N. Patients with elevated baseline liver enzymes do not have higher frequency of hepatotoxicity from lovastatin than those with normal baseline liver enzymes. *Am J Med Sci* 2005; 329:62-5.
- [14] Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004; 126:1287-92.
- [15] Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2005; 19(6):403–14.
- [16] Corsini A. Statin-related muscle complaints: an underestimated risk. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 2005; 19:379–81.
- [17] Grundy SM. Can statins cause chronic low-grade myopathy? *Ann Intern Med* 2002; 137(7):617–618.
- [18] Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *Circulation.* 2002; 106(8):1024-28.
- [19] de Sauvage Nolting PR, Buirma RJ, Hutten BA, Kastelein JJ. Two-year efficacy and safety of simvastatin 80 mg in familial hypercholesterolemia (the Examination of Proband and Relatives in Statin Studies with Familial Hypercholesterolemia [ExPRESS FH]). *Am J Cardiol.* 2002; 90(2):181–4.
- [20] Jacobson TA. Toward “pain-free” statin prescribing: clinical algorithm for diagnosis and management of myalgia. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83(6):687-700.
- [21] Rallidis LS, Fountoulaki K, Anastasiou-Nana M. Managing the underestimated risk of statin-associated myopathy. *Int J Cardiol.* 2012; 159(3):169-176.
- [22] Shek A, Ferrill MJ. Statin-fibrate combination therapy. *Ann Pharmacother.* 2001; 35:908-17.
- [23] Jacobson TA. Overcoming ‘ageism’ bias in the treatment of hypercholesterolaemia: a review of safety issues with statins in the elderly. *Drug Saf.* 2006; 29(5):421-48.
- [24] Sewright KA, Clarkson PM, Thompson PD. Statin myopathy: incidence, risk factors, and pathophysiology. *Curr Atheroscler Rep.* 2007; 9(5):389–96.
- [25] Botorff MB. Statin safety and drug interactions: clinical implications. *Am J Cardiol.* 2006; 97(8A):27C–31C.
- [26] Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: Mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther.* 2006; 80:565–81.
- [27] Corsini A, Bellosta S, Baetta R, *et al.* New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther.* 1999; 84:413–428.
- [28] Thompson PD, Clarkson PM, Rosenson RS. An assessment of statin safety by muscle experts. *Am J Cardiol.* 2006; 97[suppl]:69C–76C.
- [29] Bays H. Statin safety: An overview and assessment of the data – 2005. *Am J Cardiol.* 2006; 97(8A):6C-26C.
- [30] Rosenson RS. Current overview of statin-induced myopathy. *Am J Med.* 2004; 116:408-16.
- [31] Jacobson TA. Statin safety: lessons from New Drug Applications for marketed statins. *Am J Cardiol* 2006; 97[suppl]:44C–51C.
- [32] Kashani A, Phillips CO, Foody JM, Wang Y, Mangalmurti S, Ko DT, Krumholz HM. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation* 2006; 114:2788-97.
- [33] Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA.* 2002; 289:1681-90.
- [34] Sinzinger H, Wolfram R, Peskar BA. Muscular side effects of statins. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2002; 40(2):163–71.
- [35] McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol.* 2006; 97(suppl 8A):89C-94C.
- [36] Mosshammer D, Lorenz G, Meznaric S, Schwarz J, Mucic R, Mörike K. Statin use and its association with musculoskeletal symptoms - a cross-sectional study in primary care settings. *Family Practice* 2009; 26:88–95.
- [37] Law MR, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006; 97(suppl 8A):52C–60C.
- [38] Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L, Gurwitz JH, Chan KA, Goodman MJ, Platt R. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA.* 2004; 292:2585–90.
- [39] Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med.* 2002;

- 346:539-540.
- [40] Jacobson TA. The safety of aggressive statin therapy: how much can low-density lipoprotein cholesterol be lowered? *Mayo Clin Proc.* 2006; 81(9):1225-31.
- [41] Sniderman AD. Is there value in liver function test and creatine phosphokinase monitoring with statin use? *Am J Cardiol.* 2004; 94(9A):30F-34F.
- [42] Black DM, Bakker-Arkema RG, Nawrocki JW. An overview of the clinical safety profile of atorvastatin (Lipitor), a new HMG-CoA reductase inhibitor. *Arch Intern Med.* 1998; 158(6):577-84.
- [43] Bradford RH, Shear CL, Chremos AN, Dujovne CA, Franklin FA, Grillo RB, Higgins J, Langendorfer A, Nash DT, Pool JL. Expanded clinical evaluation of lovastatin (EXCEL) study results: two-year efficacy and safety follow-up. *Am J Cardiol.* 1994; 74:667-673.
- [44] Silva M, Matthews ML, Jarvis C, Nolan NM, Belliveau P, Malloy M, Gandhi P. Meta-analysis of drug-induced adverse events associated with intensive-dose statin therapy. *Clin Ther.* 2007; 29:253-60.
- [45] Dale KM, Coleman CI, Henyan NN, Kluger J, White CM. Does more aggressive statin therapy increase muscle and liver risk? 55th Annual Scientific Sessions of the American College of Cardiology. 2006.
- [46] Arora R, Liebo M, Maldonado F. Statin-Induced Myopathy: The Two Faces of Janus. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2006; 11(2):105-12.
- [47] Phillips PS, Haas RH, Bannykh S, Hathaway S, Gray NL, Kimura BJ, Vladutiu GD, England JD. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Intern Med.* 2002; 137:581-85.
- [48] Oskarsson B. Myopathy: five new things. *Neurology.* 2011; 76(7 Suppl 2):S14-9.
- [49] Smith CC, Bernstein LI, Davis RB, Rind DM, Shmerling RH. Screening for statin-related toxicity the yield of transaminase and creatine kinase measurements in a primary care setting. *Arch Intern Med.* 2003; 163(6):688-92.
- [50] Cohen DE, Anania FA, Chalasani N. An assessment of statin safety by hepatologists. National Lipid Association Statin Safety Task Force Liver Expert Panel. *Am J Cardiol.* 2006; 97(8A):77C-81C.
- [51] Merck Sharp & Dohme Corp. Highlights of prescribing information. 2011. Disponível em: http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/zocor/zocor_pi.pdf acesso em 04/08/2012.

The logo for BJSCR (Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research) features the letters 'BJSCR' in a bold, yellow, sans-serif font. The letters are set against a dark, circular background that has a subtle glow and a slight reflection effect below it.

UTILIZAÇÃO DO PLASMA RICO EM PLAQUETAS (PRP) NA RECUPERAÇÃO DE TECIDOS ÓSSEOS

USING OF PLATELET RICH PLASMA (PRP) ON RECOVERY OF BONE TISSUE

DAYANE ADENIR SHIZUKO TAKATA **RIBEIRO**¹, CLÉVERSON DE OLIVIERA E **SILVA**², FABIANO CARLOS **MARSON**³, ROMUALDO JOSÉ RIBEIRO **GAMA**⁴, MÁRIO DOS ANJOS **NETO FILHO**⁵

1. Acadêmica do curso de graduação em Medicina da Faculdade Ingá; 2. Cirurgião-Dentista, Doutor em Clínica Odontológica, área de Periodontia, docente do curso de graduação em Odontologia da Faculdade Ingá e do Programa de Mestrado Profissional em Odontologia da Faculdade Ingá; 3. Cirurgião-Dentista, Doutor em Dentística, docente do curso de graduação em Odontologia da Faculdade Ingá e do Programa de Mestrado Profissional em Odontologia da Faculdade Ingá; 4. Médico, Coordenador Geral do IPEMCE - Instituto Paulista de Ensino em Medicina e Cirurgia Estética; 5. Prof. Dr. Adjunto da Disciplina de Farmacologia e Terapêutica Medicamentosa da Faculdade Ingá.

* Rodovia PR-317, 6114, Maringá, Paraná, Brasil. CEP 87035-510. marioneto@unigna.br

Recebido em 08/05/2015. Aceito para publicação em 18/06/2015

RESUMO

Em linhas gerais pode-se dizer que o Plasma Rico em Plaquetas (PRP) é uma preparação com elevada concentração de plaquetas autólogas, em um volume reduzido de plasma. As plaquetas possuem diversos fatores celulares. Por este motivo, conjectura-se que as plaquetas possuem a capacidade de potencialização do processo de cicatrização e aceleração da regeneração óssea, o que contribuiria para diminuição do período pós-operatório, processo inflamatório e perda de sangue. Desta forma, o presente estudo tem por objetivo verificar, com base na literatura, o uso do PRP no reparo de tecidos ósseos, a fim de observar o sucesso desta opção terapêutica.

PALAVRAS-CHAVE: Plasma Rico em Plaquetas, PRP, cicatrização, tecido ósseo.

ABSTRACT

In general terms it can be said that the Platelet Rich Plasma (PRP) is prepared with a high concentration of autologous platelets in a small volume of plasma. Platelets have several cellular factors. For this reason, it is conjectured that the platelets have the capacity enhancement of the healing process and the acceleration of bone regeneration, which would contribute to reduction in the postoperative period, the inflammation and loss of blood. Thus, this study aims to determine, based on the literature, the use of PRP in the repair of bone tissue, in order to observe the success of this treatment option.

KEYWORDS: Platelet Rich Plasma, PRP, healing, bone tissue.

1. INTRODUÇÃO

O Plasma Rico em Plaquetas (PRP) resume-se em uma elevada concentração de plaquetas em um volume reduzido de plasma. É adquirido a partir da centrifugação de sangue autólogo, não induzindo, portanto, sem reação imunogênica, embora existam restrições de uso em pacientes com anemia ou saúde debilitada¹.

O PRP foi descrito inicialmente por Lynch (1989), adotando nomeações como gel de plaquetas, plasma enriquecido em plaquetas, plasma autógeno rico em plaquetas e plasma rico em fatores de crescimento². Há variados métodos para obtenção do PRP em que diferentes concentrações e tempo de centrifugação podem ser empregados. Normalmente, as plaquetas são mantidas no plasma em uma concentração próxima de 150.000 a 400.000/mm³; no PRP essa concentração aumenta para 338%³.

As plaquetas atuam na hemostasia e cicatrização, pois contém proteínas secretórias que atuam na cascata de cicatrização¹. Dentre elas, destacamos os Fatores de Crescimento Transformante Beta e Alfa (TGF-beta, TGF-alfa), Fator de Crescimento Vascular Endotelial (VEGF), o Fator de Crescimento Derivado de plaqueta (PDGF), as Proteínas Morfogenéticas Ósseas (BMPs) e as citocinas que atuam na proliferação celular, reparo e regeneração de tecidos⁵. De acordo com a literatura, é possível atribuir às plaquetas a capacidade de potencialização do processo de cicatrização e a aceleração da regeneração óssea, que contribui para reduzir o período pós-operatório, o processo

inflamatório e a perda de sangue². Vários estudos aludem a eficácia do PRP na traumatologia, em cirurgias, doenças ortopédicas de origem metabólica, idiopática, autoimune, infecciosa, neoplásica, no tratamento de pseudoartroses, osteoartrites e, especialmente, tendinopatias e lesões ligamentosas, comuns em atletas de alto nível^{3,4,5}.

Neste sentido, o PRP vem sendo utilizado como recurso biotecnológico na formação de tecidos ósseos^{6,7} notadamente visando a reconstrução mandibular em cirurgia maxilofacial e como alternativa para viabilizar a fixação de implantes dentários, em decorrência das propriedades osteoindutoras, osteogênicas e osteocondutoras mediada ao menos em parte pelas plaquetas; acredita-se que como o PRP possui elevada concentração de fibrinogênio, a combinação deste com os mediadores e fatores de crescimento, poderia ativar a síntese de colágeno e a angiogênese nestes tecidos⁸.

Desta forma, o presente estudo tem por objetivo verificar, com base na literatura, o uso do PRP no reparo de tecidos ósseos, a fim de observar o sucesso desta opção terapêutica.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Para o desenvolvimento desta revisão integrativa optamos pela proposta de Ganong (1987)⁹, obedecendo-se às seguintes etapas: 1) identificação da questão norteadora, seguida pela busca dos descritores ou palavras-chaves; 2) determinação dos critérios de inclusão ou exclusão da pesquisa em bases de dados online; 3) categorização dos estudos, resumindo e organizando as informações relevantes; 4) avaliação dos estudos pela análise crítica dos dados extraídos; 5) discussão e interpretação dos resultados examinados, contextualizando o conhecimento teórico e avaliando quanto sua aplicabilidade; 6) apresentação da revisão integrativa e síntese do conhecimento de cada artigo revisado de maneira sucinta e sistematizada.

No presente estudo a questão norteadora da revisão integrativa foi: qual o potencial da utilização do PRP como forma alternativa de terapia em intervenções ortopédicas ou odontológicas com manipulação de tecido ósseo?

Foram consultadas as bases de dados LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), a biblioteca SciELO (*Scientific Electronic Library on Line*) e PubMed (*National Center for Biotechnology Information - NCBI, U.S. National Library of Medicine*), Google Acadêmico, incluindo-se os estudos que abordaram a temática do PRP, publicados desde 1996 até 2012, independente do idioma de publicação. Foram utilizados os seguintes descritores controlados para a busca e também utilizados como palavras-chave: *PRP (platelet-rich plasma)*, ortopedia

(*orthopedics*), cirurgia (*surgery*), consolidação óssea (*bone consolidation*), cicatrização (*cicatrization*).

3. DESENVOLVIMENTO

3.1 Propriedades plaquetárias relacionadas ao uso terapêutico em tecidos ósseos

As plaquetas são fragmentos citoplasmáticos anucleados, produzidos pela medula óssea. Estão presentes na circulação sanguínea em uma concentração de 150.000 a 450.000 plaquetas por microlitro e em menor concentração no baço. Possui uma meia-vida de 7 a 10 dias^{10,11,12}. Sua estrutura é formada por zonas periférica, sol-gel, de organelas e um sistema membranar. A zona periférica é composta por membranas interna (trilaminar) e externa que possibilitam a agregação plaquetária por conter glicoproteínas que atuam como receptores essenciais para a adesão e um sistema canicular aberto (SCA), responsável pela liberação de substâncias por meio de grânulos após ativação plaquetária. A zona sol-gel contém um citoesqueleto que garante sustentação e um sistema contrátil que permite a mudança de sua forma discóide, o prolongamento de seus pseudópodos, contração interna e liberação de seus grânulos sem que haja lise celular. A zona de organelas é formada por grânulos alfa ricos em fatores de crescimento, trombospondina, vitronectina, proteínas adesinas, inibidor do ativador de plasminogênio e grânulos densos com cálcio, serotonina, trifosfato de adenosina (ATP) e difosfato de adenosina (ADP), além de lisossomos e mitocôndrias. O sistema membranar inclui o sistema tubular denso que contém cálcio o qual é essencial nos processos de contração e um complexo enzimático envolvido na síntese de prostaglandinas^{12,13,14}.

Estas substâncias liberadas pelo sistema canicular aberto são fatores de crescimento (FC) que em níveis elevados estimulam proliferação celular, diferenciação celular e aumento da produção de matriz extracelular por possuírem afinidade por receptores tirosina-quinase, que uma vez ativos conduzem a uma cascata de ativações. Assim, induz o reparo e regeneração tecidual ao atuar na diferenciação de células osteoprogenitoras e osteocondutoras, reduzir a taxa de absorção, estimular a migração epitelial contribuindo para formação óssea e de tecido conectivo^{12,15}.

Os principais FC dentre os diversos existentes são o Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas (PDGF), o Fator de Crescimento Transformador Beta (TGF beta), o Fator de Crescimento Fibroblástico beta (FGF beta), o Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF) e o Fator de Crescimento Endotelial (EGF). O PDGF estimula a síntese de colágeno e reepitelização ao atrair macrófagos e fibroblastos que ao chegarem no local da lesão liberam mais PDGF, TGF beta e FGF. O TGF beta

estimula a proliferação de célula mesenquimal não diferenciada, regula a mitogênese endotelial de fibroblastos e osteoblastos, inibe a proliferação de linfócitos e macrófagos, regula o efeito mitógeno de outros FC e regula a síntese de colágeno e secreção de collagenase. Pertence a uma grande família de isômeros, existindo em suas três formas: beta 1, beta 2 e beta 3. O FGF beta está relacionado ao crescimento e diferenciação de condrócitos e osteoblastos; mitogênico para células mesenquimais. O VEGF aumenta a permeabilidade vascular por induzir angiogênese, atrai fibroblastos para formação de tecido conjuntivo e atua na cascata de produção de fibrinogênio em fibrina que permite o crescimento de células endoteliais e fibroblastos. O EGF estimula a quimiotaxia e angiogênese endotelial, regula a secreção de collagenase, estimula a miogênese epitelial e mesenquimal. Portanto, devido as suas propriedades, as plaquetas em elevada concentração no PRP, associadas a cininas, fibrina e prostaglandinas, estão diretamente relacionadas ao reparo de tecidos ósseos ao atuarem no processo de reparo e cicatrização tecidual^{16,17}.

3.2 Evidências relacionadas ao uso do PRP na reparação de tecidos ósseos.

Floryan & Berghoff (2004)² observaram a eficácia da combinação do PRP com células mesenquimais indiferenciadas do cordão umbilical (UC-MSCs) na regeneração óssea *in vivo*. Os autores observaram maior expressão de alcalino fosfatase (ALP), colágeno 1 e fator 2 de transcrição RUN (RUNX2) resultando em aceleração da regeneração óssea em um estágio anterior comparado ao grupo que utilizou o PRP isolado¹. Em contrapartida, Hernández-Martinez *et al.* (2012)¹⁸ verificaram que o uso do PRP associado a hidroxiapatita não aumentou a velocidade de formação do calo ósseo comparado ao uso da hidroxiapatita isolada em fraturas diafisárias induzidas experimentalmente em rádio de cães¹⁹. Apesar que, de acordo com os métodos adotados, a concentração do PRP obtida não foi a adequada, o que demonstra a necessidade de estudos adicionais para padronização de protocolos de obtenção do PRP e análise do seu efeito na regeneração óssea em procedimentos ortopédicos associados aos enxertos e agentes osteoindutores¹⁸.

Ainda, de acordo com a literatura, ao incluir o PRP para reparar uma falha óssea diafisária no rádio de coelhos da raça Nova Zelândia, com grupos de animais divididos em: grupo 1 no qual a falha foi deixada vazia; grupo 2: em que utilizou-se o PRP em uma concentração média de 1.239.000 plaquetas/mm³, enquanto no sangue

total a concentração média é de 324.000 plaquetas/mm³; e o grupo 3: preenchido com um material inerte (Gelfoam[®]). Fora observado na décima segunda semana cicatrização total e remodelamento no grupo 2, e parcial nos grupos 1 e 3 na décima segunda semana, tendo sido possível inferir que o aumento da resposta cicatricial se deveu a utilização de PRP nos grupos³. Somado a isto, Malhotra *et al.* (2014)²⁰ afirmaram que ao usar o PRP combinado com fosfato de cálcio bifásico (BCP) em falhas ósseas produzidas na tíbia proximal média e porção distal do fêmur de ovelhas observadas durante quatro semanas, a maior concentração de PRP mostrou melhora na tomografia computadorizada volume/volume total, comparado ao BCP isolado. Os autores concluíram que todas as concentrações de PRP quando combinadas ao BCP são superiores ao uso apenas do PRP²⁰.

No entanto, em discordância, estudo em ratos acompanhados por um período de 21 dias demonstrou que a atividade do BMP-2 na osteogênese não é substituída pelo uso de PRP após avaliar a diferenciação osteogênica em que houve proliferação significativa, mas redução de atividade de alcalino fosfatase (ALP) e de deposição de cálcio. Contudo, Mishra & Pavelko (2006)²¹ em que 140 pacientes humanos com tendinite crônica relatou redução da dor com a introdução do PRP no período pré operatório^{21,22,23}.

Peerbooms *et al.* (2012)²² analisou pesquisa em 41 pacientes humanos submetidos a osteotomia tibial e tratados com PRP. No entanto, não foi identificado em tomografia computadorizada diferenças entre o grupo em que o PRP foi adicionado e o grupo controle. Pelo contrário, após uma semana de pós-operatório a densidade óssea foi significativamente reduzida, após seis semanas de pós-operatório não foi constatado diferença entre os grupos e após doze semanas o grupo que usou o PRP tinha reduzida densidade óssea comparado ao grupo controle. Somado a isto, outro estudo *in vitro* com células humanas ósseas, musculares e tendíneas foi realizado e foi observado proliferação significativa de osteócitos, miócitos e tendinócitos no grupo com reduzida concentração de plaquetas. Somente o grupo de tendinócitos em presença de maior concentração de plaquetas, com o uso do PRP observou-se efeito proliferativo. Quando analisados os dados com miócitos em presença de PRP, foi observada proliferação significativa no grupo com o dobro da concentração de plaquetas do grupo anterior.

Em conjunto os dados sugerem que a teoria sobre a utilização de maior concentração de plaquetas pode não ser o método mais apropriado, o que indica a falta de esclarecimento quanto a concentração adequada para o tratamento de diferentes tipos celulares²⁴. O que fica de fato notório é que a existência de diferenças entre os métodos de obtenção e aplicação do PRP e seus efeitos sobre as características individuais de cada paciente contribuem para uma variedade de resultados, reforçando a busca de novas propostas satisfatórias sobre a aplicabilidade e eficácia do PRP.

4. CONCLUSÕES

Com base nos estudos consultados, parece haver melhores resultados com o uso de PRP *in vitro* ou em animais de estudo do que em seres humanos. Este fato pode estar relacionado com a limitação experimental para a obtenção de dados com seres humanos. Por outro lado, pode ser que, de fato em humanos a resposta ao PRP não seja tão exuberante quanto àquelas obtidas em *in vitro* ou em animais experimentais, sendo necessários mais estudos neste sentido.

De qualquer forma, não se observou relatos de efeitos deletérios ou aquém do padrão normal de reparo do tecido ósseo quando os tecidos lesados foram expostos à concentrações elevadas de plaquetas.

Neste contexto, ao se identificar o potencial de prejuízo ou de retardo no processo de reparação do tecido ósseo de um dado paciente, o PRP pode soar como uma ferramenta terapêutica auxiliar e adicional, porém, como dito, sem a certeza de sucesso garantido, seja porque ainda faltam estudos que estabelecem a concentração ideal de plaquetas concentradas a ser utilizada em cada tecido, seja pela diferente sensibilidade dos tecidos às plaquetas, independente de sua concentração.

REFERÊNCIAS

- [1] Pietrzak WS, Eppley BL. Platelet rich plasma: biology and new technology. *J Craniofac Surg* 2005; 16(6): 1043-54.
- [2] Floryan KM, Berghoff WJ. Intraoperative use of autologous platelet-rich and platelet-poor plasma for orthopedic surgery patients. *AORN J* 2004; 80(4).
- [3] Gumieiro EH, Abrahão M, Jahn RS, Segretto H, Alves MT, Nannmark U, Granström G, Dib LL. Platelet-rich plasma in bone repair of irradiated tibiae of Wistar rats. Brazil. Source Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery. *Acta Cir Bras. UNIFESP, São Paulo-SP* 2010; 25(3): 257-63.
- [4] Wilson E.MK, Barbieri CH, Mazzer N. Estimulação da cicatrização óssea pelo plasma autógeno rico em plaquetas. Estudo experimental em coelhos. *Acta Ortopédica Brasileira*. 2006; 14(4).
- [5] Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62(4):489-96.
- [6] Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 85:638-46
- [7] Klein CP, Wagner SC, Da Silva JB. Obtenção de plasma rico em plaquetas: avaliação do efeito da centrifugação sobre a concentração de plaquetas através da comparação entre protocolos. *R. bras. Bioci. Porto Alegre-RS* 2011; 9(4):509-13.
- [8] Gunaydin S, McCusker K, Sari T, Onur M, Gurpinar A, Sevim H, Atasoy P, Yorgancioglu C, Zorlutuna Y. Clinical impact and biomaterial evaluation of autologous platelet gel in cardiac surgery. *Perfusion* 2008; 23(3):179-86.
- [9] Ganong LH. Integrative reviews of nursing research. *Res Nurs Health*, 1987; 10(1):1-11.
- [10] Geddius AE. Los ploidy endomitotic megakaryocytes exhibit cleavage furrow regression following furrow ingression. *Cell Cycle*. 2007; 6: 455-46.
- [11] Kassolis JD, Rosen PS, Reynolds MA. Alveolar ridge ansinus augmentation utilizing platelet rich plasma in combination with freeze-dried bone allograft: case series. *J Periodontal*. 2000; 16:54-61.
- [12] Sampson S, Gerhardt M, Mandelbaum B. Platelet rich plasma infection grafts for musculoskeletal Injuries: a review. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine*. 2006; 1:165-74.
- [13] Castro HC et al. Plaquetas: ainda um alvo terapêutico. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 2006; 42(5):321-32.
- [14] Pontual MAB, Magini RS. Plasma Rico em Plaquetas e Fatores de Crescimento. São Paulo: Santos. 2004: 189-230.
- [15] Anittua E, Andia I, Andanza B, Nurden P, Nurden AT. Autologous platelets as a source of protein for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost*. 2004; 91(1):4-15.
- [16] Jobe CM *et al.* Anterior shoulder instability impingement and rotator cuff tear: theories and concepts. Jobe FW editor. *Operative techniques in upper extremity sports Injuries*. 1996: 164-76.
- [17] Pagliosa GM, Alves GES. Considerações sobre a obtenção e o uso do plasma rico em plaquetas e as células mesenquimais indiferenciadas em enxertos ósseos. *Ciência Rural*. 2007; 37(4):1202-05.
- [18] Hernández-Martínez JC, Vásquez CR, Ceja CB, Fuentes CCE, Sesma JF, Benítez AG. *Acta Ortopédica Mexicana* 2012; 26(3):170-3.
- [19] Silva SB *et al.* Plasma Rico em Plaquetas combinado a hidroxiapatita na formação do calo ósseo em fraturas induzidas experimentalmente no rádio de cães. *Ciência Rural, Santa Maria* 2007; 37(4):1045-51.
- [20] Malhotra A *et al.* Platelet-rich plasma and bone defect healing. *Tissue Eng Part A* 2014.
- [21] Mishra A, Pavelko T. Treatment of chronic elbow tendinosis with buffered platelet-rich plasma. *American Journal of Sports Medicine, Chicago* 2006; 34(11):1774-8.

- [22] Peerboms JC *et al.* No positive bone healing after using platelet rich plasma in skeletal defect. Observational prospective cohort study. *International Orthopaedics* 20012; 36(10): 2113-19.
- [23] Mazzoca AD *et al.* The positive effects of different platelet-rich plasma methods on human muscle, bone, and tendon cells. *The Am J of Sports Medicine*. 2014.
- [24] Wen Y, *et al.* Platelet-rich plasma enhanced umbilical Cord mesenchymal stem cells-based bone tissue regeneration. *Arch Oral Biol*. 2014; 59(11):1146-54.

The logo for BJSCR (Brazilian Journal of Surgical and Clinical Research) features the letters 'BJSCR' in a bold, yellow, sans-serif font. The letters are set against a dark, circular background that has a subtle glow effect, making the text stand out.

SUCCINIL E α -CETOGLUTARATO: APLICABILIDADE ATRAVÉS DAS REAÇÕES CATAPLERÓTICAS DO CICLO DE KREBS

SUCCINYL AND α -KETOGLUTARATE: APPLICABILITY THROUGH THE CATAPLEROTIC REACTIONS OF KREBS CYCLE

GUSTAVO GONÇALVES SILVA^{1*}, ARILTON JANUÁRIO BACELAR JÚNIOR^{2*}

1. Acadêmico do Curso de Graduação em Biomedicina da Faculdade ÚNICA de Ipatinga M.G.; 2. Farmacêutico-bioquímico, coordenador do curso de Farmácia e docente do curso de graduação em Biomedicina da Faculdade ÚNICA de Ipatinga M.G.

* Faculdade ÚNICA de Ipatinga – Rua Salermo, 299, Bethânia, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35164-779 gustavoichbin@gmail.com

Recebido em 16/06/2015. Aceito para publicação em 30/06/2015

RESUMO

O succinato e α -cetoglutarato são dois constituintes do ciclo de Krebs, de extrema importância para a biossíntese de porfirinas e aminoácidos respectivamente, o ciclo em si consiste em uma série de vias metabólicas que convergem para formação de substratos, succinato é precursor do complexo heme, presente nas hemácias; através do α -cetoglutarato tem-se a síntese de glutamato, aspartato, e outros aminoácidos que são a base de diversos processos fisiológicos ou enzimas. O objetivo dessa revisão de literatura é mostrar a aplicação do succinato e α -cetoglutarato provenientes do ciclo de Krebs.

PALAVRAS-CHAVE: Metabolismo, fisiologia, biossíntese.

ABSTRACT

The α -ketoglutarate and succinate are two components of the Krebs cycle and they are extreme important for the biosynthesis of porphyrins and amino acids respectively. The cycle itself consists of a series of metabolic pathways that converge to form substrates, succinate is the heme complex precursor, present in erythrocytes; through α -ketoglutarate has glutamate, aspartate, and other amino acids synthesis, which are the basis of many physiological processes or enzymes. The purpose of this review is to show the application of succinate and α -ketoglutarate descendant from Krebs cycle.

KEYWORDS: Metabolism, physiology, biosynthesis.

1. INTRODUÇÃO

O ciclo de Krebs, também chamado de ciclo do ácido cítrico ou ciclo dos ácidos tricarbóxicos (CAT), é responsável pela geração de diversos substratos que irão participar na formação de processos fisiológicos e patológicos, essenciais para a manutenção do organismo,

elucidado inicialmente em 1937 por Hans Krebs² (1900-1981). O ciclo de Krebs apresenta 8 principais compostos, sendo eles: Oxalacetato, Citrato, Isocitrato, α -Cetoglutarato, Succinil, Succinato, Fumarato, Malato. As reações catapleróticas são reações que utilizam intermediários do ciclo de Krebs para síntese de outros produtos².

O objetivo dessa revisão de literatura é mostrar a aplicação do succinil e α -cetoglutarato, que são produtos das reações catapleróticas do ciclo de Krebs.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão de literatura por meio de pesquisas bibliográficas, sendo selecionados artigos e livros em português e inglês, com data após o ano 2002, usando os bancos de dados *Google Acadêmico* e *SciELO*. As palavras-chave utilizadas foram: succinil, ciclo de Krebs e biossíntese. Realizou-se uma leitura analítica e seletiva das fontes de interesse de acordo com a qualidade e relevância do conteúdo ao tema proposto, em seguida ocorreu a construção e apresentação da artigo

3. DESENVOLVIMENTO

A via glicolítica para início do ciclo de Krebs

O processo de Glicólise se dá no meio intracelular, no citoplasma, e é através do transportador de glicose GLUT (glucose transporter) que a glicose de fórmula molecular $C_6H_{12}O_6$ presente no plasma é transportado para o interior celular. GLUT 1 é expressado na maioria dos tecidos, mas pouco expressados no fígado e

músculo. GLUT 2 é presente em maior concentração nas células β pancreáticas, no fígado e intestino, GLUT 3 presente nos neurônios e placenta, GLUT 4 maior concentração músculo e células adiposas, GLUT 5, na qual inicialmente fora considerado um transportador de glicose, atualmente é considerado um transportador de frutose². É importante observar que tanto a Glicose quanto a Frutose apresentam a mesma estrutura molecular $C_6H_{12}O_6$, mas se diferem nos grupos funcionais que as compõem, a frutose possui o grupamento carbonila no final da cadeia, quando hidrolisada fornecerá cetona e será denominada ceto-hexose, a glicose quando hidrolisada, dará origem a um aldeído, sendo chamada de aldohexose³.

O processo de glicólise é a sequência de reações que metaboliza uma molécula de glicose a duas de piruvato, em condições anaeróbicas o piruvato também converte-se em ácido lático e etanol⁴. O piruvato, através do complexo piruvato-desidrogenase (um grupo de 3 enzimas) forma Acetil coenzima A (AcetilCoA), responsável por iniciar o ciclo de Krebs através do Piruvato¹. O complexo multienzimático da piruvato-desidrogenase (CPD) consiste nas 3 enzimas, piruvato-desidrogenase, di-hidrolipoil-transacetilase e di-hidrolipoil-desidrogenase².

O ciclo de Krebs

O Ciclo de Krebs apresenta 8 principais compostos, sendo eles: Oxalacetato, Citrato, Isocitrato, α -Cetoglutaratato, Succinil, Succinato, Fumarato, Malato. O ciclo é anfóbico, ou seja, tanto catabólico quanto anabólico. Os metabólitos iram mediar a formação de diversos outros subprodutos, damos o nome de reações catapleróticas. A regulação do Ciclo de Krebs se dá por algumas vias, das quais algumas enzimas regulam sua velocidade, como também pode ser regulado pela disponibilidade de substrato. O ADP, ATP e Ca^{2+} também o regulam, Ca^{2+} ativa a Isocitrato-desidrogenase e α -cetoglutaratato-desidrogenase, o ADP atua como ativador alostérico da Isocitrato-desidrogenase, e o ATP inibe essa enzima. O NADH pode inibir certas enzimas como citrato-sintase e a Isocitrato-desidrogenase².

Enzimas do ciclo de Krebs

As oito enzimas do Ciclo de Krebs são importante no processo patológico pois irão dar origem a compostos que serviram de intermediários a diversas reações, e resultam na oxidação cumulativa de grupo acetila em duas moléculas de CO_2 , com produção concomitante de três NADHs, um $FADH_2$ e um GTP, sendo portanto as enzimas: Citrato-sintase, Aconitase, Isocitrato-desidrogenase dependente de NAD^+ , α -cetoglutaratato-desidrogenase, Succinil-CoA-sintase, Succinato-desidrogenase, Fumarase, Malato-desidrogenase (VOET; VOET, 2013).

Citrato-sintase: catalisa condensação de AcetilCoA e Oxalacetato para produzir Citrato;

Aconitase: isomeriza o Citrato, em álcool, secundário facilmente oxidável, o Isocitrato;

Isocitrato-desidrogenase: oxida o isocitrato em oxalossuccinato, que é então descaboxilado produzindo α -cetoglutaratato;

α -cetoglutaratato-desidrogenase: descarboxila oxidativamente o α -cetoglutaratato, produzindo succinil-coenzima A;

Succinil-CoA-sintase: converte Succinil em Succinato;

Succinato-desidrogenase: catalisa a oxidação da ligação simples central do Succinato, produzindo uma ligação dupla *trans*, gerando Fumarato;

Fumarase: catalisa hidratação da ligação dupla do Fumarato produzindo Malato;

Malato-desidrogenase: forma mais uma vez o oxalacetato, oxidando o grupo alcoólico secundário do Malato na cetona correspondente².

O ciclo do ácido cítrico acontece em outros microrganismos, as enzimas de mamíferos e bactérias tem sequências de aminoácidos muito similares².

Aplicabilidade das reações catapleróticas

As reações catapleróticas são reações que utilizam intermediários do ciclo de Krebs para formação de outros compostos ou moléculas. Quando a célula tem quantidades adequadas de energia disponíveis o ciclo de Krebs pode ser fonte de blocos de construção para grandes quantidades de biomoléculas importantes, como aminoácidos e proteínas.

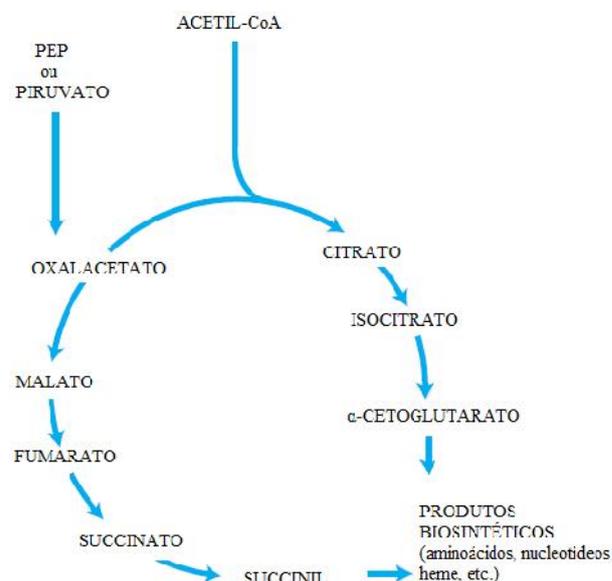


Figura 1. Compostos extraídos pelas reações catapleróticas do ciclo de Krebs. Fonte: Adaptado de Nelson & Cox (2004)¹.

O Succinil e α -cetoglutaratato formam alguns dos mais importantes substratos a partir do ciclo. A Figura 1

mostra alguns compostos extraídos pelas reações catapleiróticas do ciclo através do succinil^{2,4}.

A importância do Succinil

A maioria dos átomos de carbono das porfirinas provem de SuccinilCoA. As porfirinas são um grupo de compostos tetrapirrólicos que apresentam importantes propriedades químicas e físicas. Porphirinas apresentam estruturas planares relativamente rígidas e possuem simetria que favorece a formação de matérias cristalinos^{4,5,6}.

Principais estudos sobre as porfirinas no tratamento da leishmaniose cutânea envolvem o uso do ácido 5-aminolevulinico (ALA), como fotossensibilizador, atualmente o ALA é precursor natural da protoporfirina IX⁶.

O complexo heme, (Figura 2), proveniente do Succinil, faz parte da estrutura do eritrócito, o *Plasmodium falciparum*, agente infeccioso da malária, não consegue degradar o heme, convertendo-o com a enzima heme-polimerase, em hemozoína (pigmento da malária)⁷.

Citocromos são proteínas com atividade redox, elas contem grupos heme, cada tipo de citocromo contém um anel de porfirina, um citocromo tipo b contem rotoporfirina IX, presente na Hemoglobina e mioglobina².

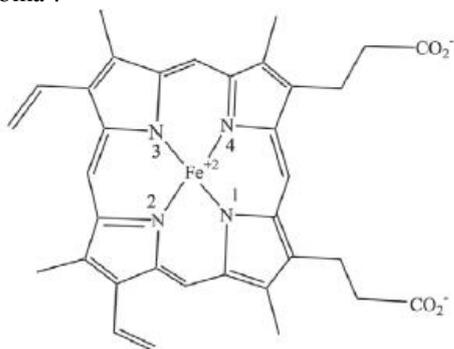
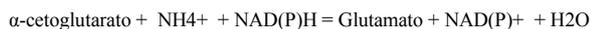


Figura 2. Estrutura química do Complexo heme. Fonte: (COSTA; KIRALJ; FERREIRA. 2007).

A importância do α -cetogluturato

O α -cetogluturato é convertido em glutamato e este em glutamina, a biossíntese de aminoácidos utiliza intermediários do ciclo, o α -cetogluturato é convertido em glutamato, através de uma reação de aminação redutora NAD^+ OU NADP^+ , catalisada pela glutamato-desidrogenase^{2,8}.



O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do cérebro de mamíferos e há interferência do glutamato no desenvolvimento neural, na plasticidade sináptica, no aprendizado e na memória. O processo da dor envolve receptores específicos de Glutamato. Após a

agressão tecidual há liberação de neurotransmissores, como substância P, somatostatina, peptídeo geneticamente relacionado com a calcitonina, neurocinina-A, glutamato e aspartato^{9,10}.

O α -cetogluturato e Glutamato são precursores de duas enzimas marcadoras de atividades de tecidos, principalmente tecido hepático, a transaminase pirúvica (TGP) e transaminase oxalacética (TGO)^{11,12} (Figura 3).



Figura 3. Reações de TGP (a) e TGO (b), observe os subprodutos do ciclo presente nessa reação. Fonte: transaminase TGO, 2013; Transaminase TGP, 2013).

A Figura 3 mostra bem as interações do ciclo, quando temos dois compostos do Ciclo do ácido Cítrico (α -Cetogluturato, Oxalacetato) agindo entre si e entre seus subprodutos.

Outro aminoácido produzido é a arginina, a arginina tem papel importante na síntese de uréia, proteínas, compostos de alta energia e óxido nítrico. Estudos em camundongos ressaltaram que a suplementação de arginina ajudou a reduzir a fadiga fisiológica, mediante a redução da concentração de amônia após algum tempo da administração oral, o desempenho músculo esquelético diminui durante a atividade física intensa e este fenômeno é conhecido como fadiga¹².

Em 1873, Hlasiwetz & Habermann foram os primeiros a considerar a glutamina como sendo uma molécula com propriedades biologicamente importantes, e é o aminoácido livre mais abundante no plasma e no tecido muscular, duas enzimas são responsáveis pela síntese de glutamina a partir do glutamato ou por sua degradação pelo glutamato, a **glutamina sintetase** e a **glutaminase**. A síntese da glutamina no músculo esquelético, durante o estado pós- absortivo, ocorre por meio da captação de glutamato, da circulação sanguínea. O glutamato é responsável por 40% da síntese de glutamina¹⁴.

4. CONCLUSÕES

Os produtos formados a partir do ciclo de Krebs, são de extrema valia, pois fazem parte de um leque enorme que compreende várias vias de metabolização para formação de novos compostos, seja, aminoácidos, proteínas ou lipoproteínas. É empírico que o conhecimento de sua regulação e seus substratos são importantes para a elucidação dos processos fisiológicos, succinil e α -cetogluturato formam a partir do ciclo

alguns dos mais importantes produtos como o complexo heme e o glutamato.

REFERÊNCIAS

- [1] Nelson D, Cox M. Lehninger Principles of Biochemistry. 4.ed. W. H. Freeman. 2004.
- [2] Voet D, Voet J. Bioquímica. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.
- [3] Barreiros RC. *et al.* Frutose em humanos: efeitos metabólicos, utilização clínica e erros inatos associados. Revista de Nutrição, Campinas. 2005; 18(3):377-89.
- [4] Stryer L, Tymoczko J, Berg J. Bioquímica. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2004.
- [5] Araki K, Toma HE. Química de sistemas supramoleculares constituídos de porfirinas e complexos metálicos. Química Nova, São Paulo. 2002; 25(6):962-75.
- [6] Bastos MM, Boechat N, Gomes ATPC, *et al.* O Uso de Porfirinas em Terapia Fotodinâmica no Tratamento da Leishmaniose Cutânea. Revista Virtual de Química. 2012; 4(3):257-67.
- [7] Costa MS, Kiralj R, Ferreira MMC. Estudo teórico da interação existente entre a artemisinina e o heme. Química Nova, São Paulo. 2007; 30(1):25-31.
- [8] Curi R, *et al.* Ciclo de Krebs Como Fator Limitante na Utilização de Ácidos Graxos Durante o Exercício Aeróbico. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. 2003; 47(2).
- [9] Carobrez AP. Transmissão pelo glutamato como alvo molecular na ansiedade. Revista Brasileira de Psiquiatria. 2003; 25(2):52-58. Disponível em: www.bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=355616&indexSearch=ID acesso em: 20 abril 2015.
- [10] Rocha APC, Kraychete DC, Lemonica L, *et al.* Dor: Aspectos Atuais da Sensibilização Periférica e Central. Revista Brasileira de Anestesiologia. 2007; 57(1):94-97.
- [11] Transaminase TGO: Bioclin. Bula de Reagente. 2013. Disponível em: http://www.bioclin.com.br/sitebioclin/wordpress/wp-content/uploads/arquivos/instrucoes/INSTRUCOES_TRANSAMINASE_TGO.pdf
- [12] Transaminase TGP: Bioclin. Bula de Reagente. 2013. Disponível em: http://www.bioclin.com.br/sitebioclin/wordpress/wp-content/uploads/arquivos/instrucoes/INSTRUCOES_TRANSAMINASE_ALT_TGP_CINETICA.pdf
- [13] Sales RP, *et al.* Efeitos da suplementação aguda de aspartato de arginina na fadiga muscular em voluntários treinados. Revista Brasileira de Medicina do Esporte. 2005; 11(6).
- [14] Cruzat VF, Petry ED, Tirapegui J. Glutamina: aspectos bioquímicos, metabólicos, moleculares e suplementação. Revista Brasileira de Medicina do Esporte. 2009; 15(5):392-7.



INTOLERÂNCIA A LACTOSE E GALACTOSEMIA: IMPORTÂNCIA DOS PROCESSOS METABÓLICOS

LACTOSE INTOLERANCE AND GALACTOSEMIA: THE IMPORTANCE OF METABOLIC PROCESSES

GUSTAVO GONÇALVES SILVA^{1*}, LEONARDO DE ARAÚJO LOPES^{2*}

1. Acadêmico do Curso de Graduação em Biomedicina da Faculdade ÚNICA Ipatinga M.G.; 2. Farmacêutico, Mestre pela Universidade Federal de Ouro Preto, Docente do curso de Graduação em Biomedicina da Faculdade ÚNICA Ipatinga M.G e Docente curso do medicina pela UNIVAÇO.

* Faculdade ÚNICA de Ipatinga – Rua Salermo, 299, Bethânia, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35164-779. gustavoichbin@gmail.com

Recebido em 17/06/2015. Aceito para publicação em 31/07/2015

RESUMO

A Intolerância a Lactose e a Galactosemia são doenças caracterizadas por erros de metabolização, compartilhada por ambas. Entretanto, enquanto na galactosemia se caracteriza pela falta de uma ou mais enzimas que irão degradar a galactose como a galactose-1-fosfato uridiltransferase, na intolerância a Lactose o erro é pela falta de produção da enzima lactase. A intolerância é facilmente confundida com alergia a proteína do leite, a qual é uma alergia alimentar. Essas doenças tem como recomendação a restrição de alimentos lácteos. Contudo, a privação destes pode provocar no indivíduo a falta de cálcio gerando diversos outros problemas, visto que o cálcio contribui para a contração muscular e transmissão do impulso nervoso, dentre diversos outros processos. O conhecimento das vias de metabolização desses dissacarídeos é fundamental para o entendimento da doença como um todo.

PALAVRAS-CHAVE: Metabolismo, enzimologia, terapia, complicações, biossíntese.

ABSTRACT

The Lactose intolerance and galactosemia are diseases characterized by errors of metabolism, shared by both. Yet while in galactosemia is characterized by the absence of one or more enzymes that will degrade galactose, as galactose-1-phosphate uridyltransferase in Lactose intolerance, the error, is the lack of production of the enzyme lactase. Intolerance is easily confused with allergies to milk protein, which is a food allergy. These diseases have as a recommendation to restriction of dairy foods. However, this deprivation may result in lack of calcium individual generating several other problems, since calcium contributes to muscle contraction and nerve impulse transmission, among many other processes. Knowledge of the metabolic pathways of these disaccharides is critical to the understanding of the disease as a whole.

KEYWORDS: Metabolism, enzymology, therapy, complications, biosynthesis.

1. INTRODUÇÃO

Conhecer os processos bioquímicos da metabolização de diversos compostos faz parte para entender de uma maneira aprofundada como funciona as enzimas e outros subprodutos derivados do catabolismo da lactose, visto que a intolerância a lactose (IL) e a galactosemia são doenças provenientes pela falta da ação de algumas enzimas nas suas vias metabólicas. De forma geral a intolerância à lactose é a incapacidade de absorver a lactose presente no leite. Em torno de 75% da população mundial tem a intolerância à lactose, no Brasil 57% da população branca apresenta intolerância, mas o número é maior entre os brasileiros negros (80%) e de origem japonesa (100%), a IL se caracteriza pela falta da ação da enzima lactase, responsável por hidrolisar a lactose em galactose, da mesma forma a galactosemia, que compartilha parte da via metabólica da lactose, ocorre pela falta da ação de uma ou mais enzimas responsáveis pela sua catabolização.^{1,2}

A deficiência de lactase conduz à má-digestão de lactose e consequente intolerância, conforme a lactose não digerida passa pelo colón, é fermentada por bactérias, havendo produção de ácidos orgânicos de cadeia curta e gases, resultando em cólicas, dor e diarreia. A quantidade de lactose que irá causar sintomas varia de indivíduo para indivíduo, dependendo da dose de lactose ingerida, o grau de deficiência de lactase e a forma de alimento consumido.^{3,4}

A galactosemia pode resultar em complicações com risco de vida, incluindo problemas de alimentação, falha de crescimento, lesão hepatocelular, sangramento, cataratas, etc.⁵

Nos últimos anos a lactose vem sendo considerada como o vilão da alimentação, entretanto não se deve abolir da dieta alimentos lácteos, visto a importância do

consumo de leite, que é a principal fonte de cálcio, responsável pela transmissão do impulso nervoso, coagulação, entre outros processos.

O objetivo do trabalho é através de revisões de literatura explicar o que é a intolerância à lactose e a galactosemia e a importância do seu metabolismos.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão de literatura por meio de pesquisas bibliográficas, sendo selecionados artigos e livros em português e inglês, com data após o ano 2001, usando os bancos de dados *Google Acadêmico*, *SciELO*, *PubMed*. As palavras-chave utilizadas foram: lactose, galactose, galatosemia, cálcio, intolerância a lactose. Realizou-se uma leitura analítica e seletiva das fontes de interesse de acordo com a qualidade e relevância do conteúdo ao tema proposto, em seguida ocorreu a construção e apresentação da artigo.

3. DESENVOLVIMENTO

Lactose e Lactase

A lactose (C₁₂H₂₂O₁₁) é encontrada apenas no leite materno, apresentando diferentes concentrações nos mamíferos, 100g de leite de vaca desnatado existe 4,9g de lactose e em 100 ml de leite humano, 7g de lactose¹⁷, o leite é constituído de lactose (4,90%), a água (87,30%), gordura (3,80%), proteínas (3,30%) e minerais (0,72%). As proteínas do soro do leite apresentam uma estrutura globular contendo algumas pontes de dissulfeto, que conferem um grau de estabilidade estrutural.^{1,2}

A lactose (4-O(β-D-galactopiranosil)-D-glicose) é degradada pela enzima lactase (FIG.1) e é responsável pelo sabor levemente adocicado do leite, é importante observar que na degradação da lactose umas das vias metabólicas possíveis, tem como resultado a iniciação da via glicólica. A lactose pode estar presente em formulações de medicamentos, sendo utilizada como edulcorante, estabilizante ou para completar o conteúdo final dando sabor adocicado às medicações, como por exemplo, em analgésicos e antitérmicos. Na indústria de laticínios, o teor de lactose no leite é determinado pelo método da Cloramina-T que envolve etapas de filtração e titulação, baseadas em reações de oxirredução deste dissacarídeo.^{6,7,8}



Figura 1. Ação da enzima lactase. Fonte: NELSON, D.; COX, M., 2004.

A lactase (β-D-galactosidase ou β-D-galactosidase galactohidrolase) é codificada pelo gene LCT localizado no cromossomo 2q21, contendo 74.325 pares de base,

compreende 17 exons em 49 kb⁹. (Número de acesso no *National Center for Biotechnology Information*: NG008104), catalisa a hidrólise de lactose e de outros oligossacarídeos e situa-se nas microvilosidades dos enterócitos, a concentração de enzima lactase na mucosa intestinal varia, sendo maior no intestino delgado com atividade no duodeno sendo 40% menor do que no jejuno, a via metabólica da lactose é usada por diversos microrganismos, visto que a utilização destes indústria alimentícia é um dos parâmetros que promovem a qualidade dos produtos.^{6,8,9} A aplicação biotecnológica da lactase se dá na produção de leite com teor reduzido de lactose, produção de iogurtes, produção de xaropes alimentares, incorporação em medicamentos para combater a intolerância.¹⁰

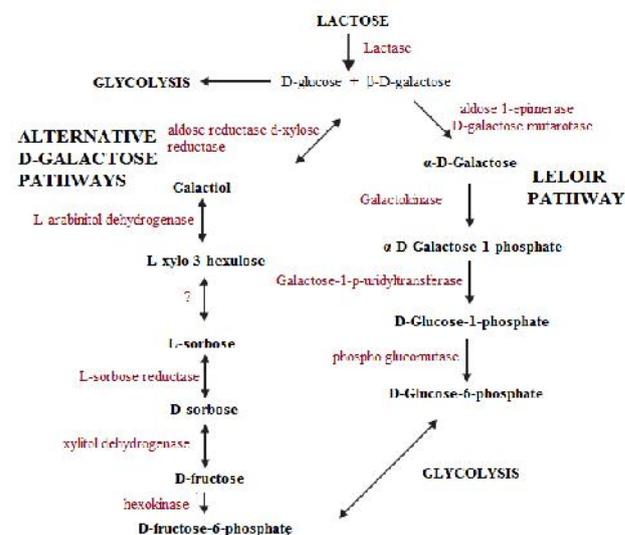


Figura 2. Via Catabólica lactose e galactose em *Hypocrea jecorina*. Fonte: adaptado de KUBICEK *et al.*, 2009.

Através da **lactase** a lactose é convertida em galactose, que por sua vez através da **galactocinase** se dá galactose-1-fosfato, podendo esta ser convertida em glucose-1-fosfato ou em UDP-galactose, essa conversão se dá pela enzima **galactose-1-fosfatouridiltransferase**, a partir deste ponto pode-se continuar para a glicólise ou a glicogênese¹¹. A metabolização da Galactose é conhecida como a via de Leloir (Leloir Pathway), e a falta de ação de algumas enzimas nessa via pode gerar a galactosemia.^{10,12}

Intolerância a Lactose

A Intolerância a Lactose pode ser classificada em primária, secundária, congênita e ontogênica.

A deficiência primária da lactase se caracteriza por uma alteração no gene que codifica a lactase e sua manifestação é decorrente de fatores hereditários. A deficiência secundária da lactase é causada por alteração na borda de escova do intestino, oriundas de doenças,

como gastroenterite, desnutrição, doença celíaca, colite ulcerativa, doença de Crohn, etc. A intolerância congênita à lactose, se manifesta no recém-nascido logo após as primeiras ingestões de leite, na qual ocorre a ausência total ou parcial da atividade da lactase. A intolerância ontogenética à lactose se caracteriza como mau absorvedor da lactose, por volta dos dois aos cinco anos de idade, ou em alguns casos, na vida adulta.¹

A IL congênita é herdada, e é autossômica recessiva, sendo uma condição extremamente grave. Caso não seja diagnosticada precocemente pode levar a óbito. O recém-nascido apresenta diarreia líquida ao ser amamentado ou quando recebe fórmulas contendo lactose. O estudo genético realizado com 24 famílias finlandesas mostrou que se deve a mutações no gene LCT que codifica a enzima lactase.⁹

Em um indivíduo com IL, a lactose não é absorvida no intestino delgado passando rapidamente para o cólon, que será fermentada por microrganismos produzindo gases, como o metano (CH₄), hidrogênio (H₂) e gás carbônico (CO₂), estes gases produzidos criam desconforto por distensão intestinal e pelo problema de flatulência.⁶

A prevalência de má digestão de lactose está acima de 50% na América do Sul, África e Ásia, atingindo quase 100% em alguns países asiáticos. Nos Estados Unidos, a prevalência é de 15% entre os brancos, 53% entre os mexicanos e 80% na população negra. Na Europa, varia em cerca de 2% na Escandinávia, a aproximadamente 70% na Sicília. Austrália e Nova Zelândia apresentam prevalências de 6% e 9%, respectivamente.¹³

A persistência de atividade da lactase é mais comum nas áreas populacionais com uma longa tradição de criação de gado leiteiro, entretanto a produção da enzima não é induzida pelo consumo de lactose. Sociedades que se baseavam no seu início da dependência da pecuária mais que agricultura, apresentam níveis mais alto de prevalência de IL nos dias atuais do que aquelas que eram mais voltadas para agricultura.^{9,13}

A IL é comumente associada à alergia a proteína do leite de vaca (APLV), entretanto há diferenças entre elas, a APLV está ligada às reações imunológicas, é uma reação de hipersensibilidade tipo I e se trata da defesa a uma proteína não reconhecida pelo organismo, diferindo da intolerância à lactose que consiste em uma alteração metabólica por falta de uma enzima (lactase), tendo como característica a não absorção do açúcar presente no leite de vaca. A APLV é uma causa importante de morbidade, frequentemente sua primeira manifestação se dá na infância visto que é a primeira proteína heteróloga consumida no início da vida.^{1,14}

Hipersensibilidade tipo I é uma rápida reação vascular do músculo liso, mediado por imunoglobulinas tipo IgE, podendo ser seguido de inflamação, os

mastócitos expressam em sua membrana citoplasmática receptores FCεRI, que se ligam a IgE, ativando a desgranulação do mastócito.¹⁵

Em indivíduos geneticamente predispostos a exposição a alérgenos alimentares (geralmente glicoproteínas), por via inalatória, cutânea ou parenteral, ocasiona-se a produção de anticorpos IgE-específicos, o posterior contato com o alérgeno alimentar induz a ligação com as moléculas de IgE específicas gerando uma cascata de eventos intracelulares, (FIG.3), culminando com a liberação de mediadores, responsáveis pelas diferentes manifestações alérgicas.¹⁶

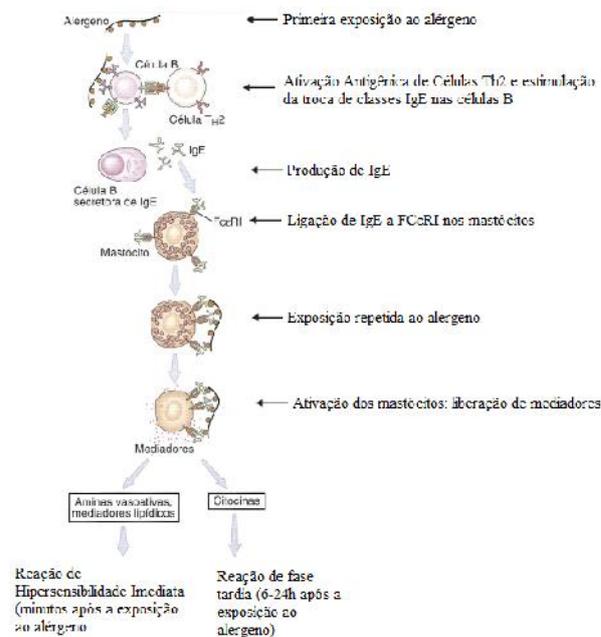


Figura 3. Exposição ao antígeno e cascatas de eventos para uma reação alérgica. **Fonte:** adaptado de ABBAS, A, K.; LICHTMAN, A, H.; 2012.

A resposta imune a um antígeno pode resultar em sensibilidade ao mesmo, assim a hipersensibilidade é um reflexo das respostas imunes excessivas, visto que a própria resposta imune pode ser responsável por causar lesão tecidual ou doença. As hipersensibilidades são classificadas com base no principal mecanismo imunológico responsável pela lesão ou doença.¹⁵

Proteínas contidas no leite como a caseína, lactoglobulina, lactoalbumina, soroalbumina, embora o organismo tenha a capacidade de digeri-las, elas por vezes são reconhecidas pelo sistema imunológico como antígeno, provocando assim o desenvolvimento de alergias.¹

Galactosemia

A galactosemia é uma doença hereditária consequente à deficiência ou ausência de uma ou mais das principais enzimas envolvidas no metabolismo da

galactose, com transmissão autossômica recessiva, sendo conhecidas mais de 230 mutações para o gene GALT, na qual localiza-se no cromossomo 9q13, contendo 11 exons (Número de acesso no *National Center for Biotechnology Information*: 2592). Mutações observadas são etnicamente diversa, os asiáticos têm mutações alegadamente distintas de caucasianos e afro-americanos.^{17,18}

A galactosemia pode resultar em complicações com risco de vida, incluindo problemas de alimentação, falha de crescimento, lesão hepatocelular, sangramento e sepse de *Escherichia coli* em lactentes não tratados. Se uma dieta com restrição de lactose é fornecido durante os primeiros dez dias de vida, os sinais em neonatos geralmente se resolvem rapidamente e as complicações da insuficiência hepática, sepse e morte neonatal são impedidos, entanto, apesar do tratamento adequado, as crianças com galactosemia continuam em risco para atrasos de desenvolvimento, problemas de fala, disartria, apraxia e anormalidades da função motora. Quase todas as mulheres com galactosemia clássica manifestam insuficiência prematura do ovário.⁵

Indivíduos com deficiência profunda de GALT não conseguem metabolizar galactose-1-fosfato. Como consequência, galactose-1-fosfato e galactose se acumulam, e são metabolizados pela via alternativa, galactitol e galactonate são formados, a formação da catarata pode ser explicado pela acumulação de galactitol, mas perturbações hepáticas, renais e cerebrais são menos claras e estão relacionada ao acúmulo de galactose-1-fosfato e galactitol.⁵

A metabolização da Galactose em organismos saudáveis, é a conversão de β -D-galactose para a forma metabólica mais usual glicose-1-fosfato, que é acompanhada pela ação de 4 principais enzimas que constituem a chamado via de Leloir (Leloir pathway).¹⁰

No primeiro passo desta via β -D-Galactose é epimerizado a α -D-Galactose, pela **galactose mutarotase**. O próximo passo envolve a Fosforilação dependente de ATP de α -D-Galactose, pela **galactokinase** (FIG.4), para se obter galactose-1-fosfato, então a **galactose-1-fosfato uridiltransferase**, catalisa a transferência de um grupo de UMP em UDP-glicose a galactose-1-fosfato, gerando assim uma glicose-fosfato e UDP-galactose. Para completar a via, UDP-galactose, é convertido em UDP-glicose por **UDP-galactose 4-epimerase**. Nos seres humanos, defeitos nos genes que codificam para a galactokinase, uridiltransferase, ou epimerase pode dar origem a galactosemia.¹⁰

A galactosemia é realizada em recém nascidos pelo teste do pezinho, na qual estudo realizado no estado de São Paulo verificou-se os custos incrementais da política de implementação da triagem neonatal da galactosemia. Os principais métodos de avaliação econômica utilizados

na área da saúde são: a análise custo-benefício, análise de minimização de custos, análise custo-efetividade e análise custo-utilidade. Como base nos nascimentos anuais no estado de São Paulo o custo por determinação de galactose total é de R\$ 1,52 (KitNeoLisa Total Galactose – Intercientífica), gerando o valor total de custo de R\$ 912.000,00/ano.¹⁷

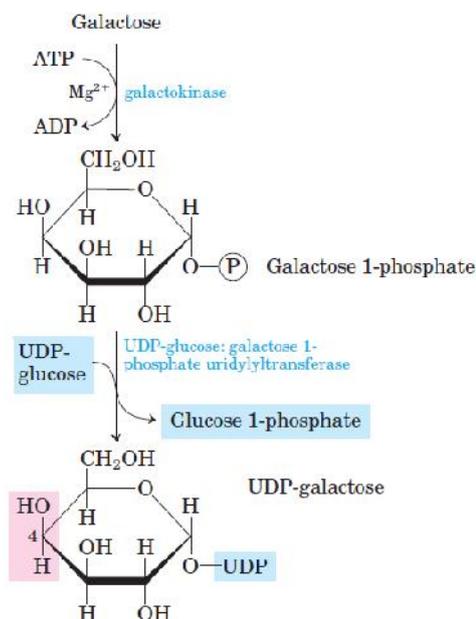


Figura 4. A Via de Leloir. Fonte: NELSON, D.; COX, M., 2004.

Outro problema relacionado com galactose é a síndrome de Falconi-Bickel, uma doença hereditária recessiva, no transporte de glicose e galactose devido à deficiência GLUT2 e é extremamente rara⁵. A glicólise se dá no meio intracelular, no citoplasma, e é através do transportador de glicose GLUT (glucose transporter) que a glicose presente no plasma é transportado para o interior celular. Há diversos tipos de GLUT, e se diferenciam pelo sitio de ação, alguns estão presentes nos neurônio (GLUT3), outros no musculo e células adiposas (GLUT4), e em diversos outros tecidos¹¹. A absorção de galactose a partir de alimentos se dá através da microvilosidades do jejuno proximal e epitélio renal e é mediada pelos cotransportadores de glicose sódio dependente SGLT1 e SGLT2.^{19,20}

Em resumo, a importância do metabolismo normal da galactose foi reconhecido bem mais de 30 anos atrás, quando pesquisadores começaram seus esforços pioneiros nas quatro enzimas principais da via de Leloir²¹, sabe-se hoje que a restrição dietética de galactose, resulta em melhoras no quadro clínico.¹⁸

Cálcio na dieta

Observou-se que a restrição de alimentos lácteos, faz parte da forma de tratamento da IL e galactosemia, entretanto uma dieta com restrição de lactose, é extremamente prejudicial, visto que a principal fonte de

cálcio é através do consumo do leite, o cálcio é um nutriente essencial e necessário nas funções biológicas como a contração muscular, coagulação sanguínea, suporte estrutural do esqueleto, transmissão do impulso nervoso ou sináptico, mitose. O cálcio ionizado é o mais comum elemento de transdução de sinais nas células em virtude da sua capacidade de ligar-se reversivamente às proteínas.^{3,22}

O cálcio absorvido da dieta depende do balanço entre ingestão, absorção e excreção. Os íons cálcio são absorvidos ativamente por todos os segmentos do intestino entretanto a absorção ativa é mais eficiente no duodeno e jejuno proximal onde o pH é mais ácido e onde está presente uma proteína ligadora de cálcio, a calbindina.^{3,23}

Quando a concentração plasmática de cálcio cai, a paratireóide estimula a liberação do paratormônio (PTH), na qual aumenta prontamente a remoção renal de fosfato, a reabsorção tubular renal de cálcio, ativa os locais de reabsorção óssea e aumenta o trabalho dos osteoclastos nos locais onde ocorre reabsorção e ativa a vitamina D para aumentar a absorção intestinal de cálcio. A vitamina D₃ (1,25(OH)₂ D₃ calcitriol), estimula o influxo do cálcio para dentro do adipócito, resultando no aumento da lipogênese e inibição da lipólise, a absorção intestinal de cálcio é estimulada pela vitamina D.³

Tabela 1. Recomendação de ingestão diária de cálcio.

| Faixa etária: (homens e mulheres) | Recomendação (mg/dia) |
|-----------------------------------|-----------------------|
| 0-6 meses | 210 mg/dia |
| 7-12 meses | 270 mg/dia |
| 1-3 anos | 500 mg/dia |
| 4-8 anos | 800 mg/dia |
| 9-19 anos | 1300 mg/dia |
| 19-50 anos | 1000 mg/dia |
| Acima 50 anos | 1200 mg/dia |

Fonte: BARBOSA, C. R.; ANDREAZZI, M. A, 2011

As recomendações nutricionais variam com a idade, períodos de rápido crescimento como infância e adolescência, necessitam de valores maiores.²³

4. CONCLUSÕES

Observou-se no presente artigo a importância das vias de degradação da lactose e galactose, o conhecimento delas é de extrema valia, sendo importante no melhor entendimento das intolerâncias e doenças, observou-se que a via metabólica é comum para as duas, e a relação que elas possuem com produtos lácteos, gerando assim uma relação de dependência e importância do consumo de cálcio, na qual demonstrou-se ser responsável por diversos processos, bioquímicos e fisiológicos.

REFERÊNCIAS

- [01] Gasparin FSR, Teles JM, Araújo SC. Alergia a Proteína do Leite de Vaca Versus Intolerância à lactose: as diferenças e semelhanças. *Revista Saúde e Pesquisa*, v.3, n.1, p. 107-117, jan./abr. 2010.
- [02] Sgarbieri VC. Propriedades fisiológicas-funcionais das proteínas do soro de leite. *Revista de Nutrição*, Campinas, v.17, n.4, p. 397-409, out/dez. 2004.
- [03] Barbosa CR, Andreazzi MA. Intolerância à lactose e suas consequências no metabolismo do cálcio. *Revista Saúde e Pesquisa*, v.4, n.1, p. 81-86, jan./abr. 2011
- [04] Têo CRPA. Intolerância à lactose: uma breve revisão para o cuidado nutricional. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR*, v.6, n.3, p. 135-140, 2002.
- [05] Berry GT, Segal S, Gitzelmann R. Disorder of Galactose Metabolism. In: FERNANDES, J.; SAUDUBRAY, J-M.; VAN DEN BERGHE, G.; WALTER, J. H. *Inborn Metabolic Diseases*. 4.ed. Springer, 2006.
- [06] Bacelar Júnior AJ, Kashiwabara TGB, Nakaoka VYES. Intolerância a lactose – revisão de literatura, *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*, v.4, n.4, p. 38-42, Set/Nov. 2013.
- [07] Campos NS, Stephani R, Sousa RA, Perrone IT, Carvalho AF, Oliveira LFC. Utilização do Glicosímetro *Accu-Chek®* Para a Determinação de Lactose em Produtos Lácteos, *Revista Virtual Química*, v.6, n.6, p. 1677-1686, dez. 2014.
- [08] Carminatti CA. Ensaio de hidrólise Enzimática de Lactose em Reator a membrana utilizando Beta-lactosidase *Kluyveromyces lactis*. 2001. 79 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) - Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química, FSC, Florianópolis
- [09] Mattar R, Mazo DFC. Intolerância à lactose: mudança de paradigmas com a biologia molecular, *Revista da Associação Médica Brasileira*, v.56, n.2, p. 230-326, 2010.
- [10] Trevisan A P. Influência de diferentes concentrações de enzimas lactase e temperaturas sobre a hidrólise da lactase em leite pasteurizado. 2008. 60 f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia dos Alimentos) - Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia dos Alimentos, UFSM, Santa Maria.
- [11] Voet D, Voet J. *Bioquímica*. 4.ed. Porto Alegre: Artmed, 2013
- [12] Sigma-Aldrich; The University of Leeds; *Metabolic Pathways*, v.22, 2003. Disponível em: <http://www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigma-aldrich/docs/Sigma/General_Information/metabolic_pathways_poster.pdf>. Acesso em: 12 jun. 2015.
- [13] *Revista Aditivos & Ingredientes*. Editora Insumos. Ed. n°66, Fevereiro, 2010. Produtos lácteos com baixo teor de lactose. Disponível em: <http://www.insumos.com.br/aditivos_e_ingredientes/materias/143.pdf>. Acesso em: 11 jun. 2015.
- [14] Lins MGM. Alergia à Proteína do Leite de Vaca em crianças: Avaliação clínica e concentrações séricas de interferon- γ e interleucina-4. 2010. 109 f. Tese (Doutorado em Saúde da Criança e Adolescente) -

Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, UFPE, Recife.

- [15] Abbas AK, Lichtman AH.; Imunologia Celular e Molecular. 7.ed. Elsevier, 2012
- [16] Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia, e Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição. Guia prático de diagnóstico e tratamento da Alergia às Proteínas do Leite de Vaca mediada pela imunoglobulina E. Revista brasileira de alergia e imunopatologia, v.35, n.6, 2012.
- [17] Camelo Júnior JS, Fernandes MI M, Jorge SM, Maciel L MZ, Santos JLF, Camargo Júnior AS, Passador CS, Camelo SHH. Avaliação econômica em saúde: triagem neonatal da galactosemia. Caderno de saúde pública. Rio de Janeiro, v.27, n.4, p. 666-676, abr. 2011.
- [18] Estrada SC, Canson DM, Silao CLT. Mutational Analysis of the GALT Gene in filipino patients. Kobe Journal of Medical Sciences.v.59, n.3, p. E106-E111, 2013 Nelson D, Cox M. Lehninger Principles of Biochemistry. 4.ed. W. H. Freeman, 2004.
- [19] Araújo JR, Martel F. Regulação da Absorção Intestinal de Glicose. Arquivos de medicina. v.23, n.2, p. 35-43, 2009
- [20] Lai K, Elsas LJ, Wierenga KL. Galactose Toxicity in Animals, International Union of Biochemistry and Molecular Biology (IUBMB Life). v.61, n.11, p. 1063-1074, nov. 2009
- [21] Holden HM, Rayment I, Thoden JB. Structure and function of enzymes of the Leloir pathway for galactose metabolism. The Journal of Biological Chemistry. v.278, n.45, p. 43885-43888, nov. 2003.
- [22] Pereira GAP, Genaro OS, Pinheiro MM, Martini LA. Cálcio dietético – estratégias para otimizar o consumo. Revista Brasileira de Reumatologia. v.49, n.2, p. 160-175, 2009.
- [23] Bueno AL, Czepielewski MA. The importance for growth of dietary intake of calcium and vitamin D. Jornal de Pediatria, v.84, n.5, p. 386-394, 2008 Téo CRPA. Intolerância à lactose: uma breve revisão para o cuidado nutricional. Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR, v.6, n.3, p. 135-140, 2002.
- [24] Haraguchi FK, Abreu WC, Paula H. Proteínas do soro do leite: composição, propriedades nutricionais, aplicações no esporte e benefícios para a saúde humana. Revista de Nutrição, Campinas, v.17, n.4, p. 397-409, 2008.
- [25] MARYLAND, National Center for Biotechnology Information. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/355390241/>>. Acesso em: 25 mai. 2015.
- [26] Nelson D, Cox M. Lehninger Principles of Biochemistry. 4.ed. W. H. Freeman, 2004.
- [27] Kubicek CP, Mikus M, Schuster A, Schomoll M, Seiboth, B. Metabolic engineering strategies for the improvement of cellulose production by *Hypocrea jecorina*. Biotechnology for biofuels, v.2, n.19, set. 2009.

